Aus dem Landesinstitut für Tropenmedizin, Berlin
Leiter: Priv. Doz. Dr. med. U. Bienzle

BETA-THALASSÄMIE UND SICHELZELL/BETA-THALASSÄMIE IN LIBERIA (WESTAFRIKA)

Populationsgenetische und klinische Untersuchungen liberianischer Bevölkerungsgruppen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annette Reimer
aus Kassel
1985

UNIV. LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0072

Aus dem Landesinstitut für Tropenmedizin, Berlin
Leiter: Priv. Doz. Dr. med. U. Bienzle

BETA-THALASSÄMIE UND SICHELZELL/BETA-THALASSÄMIE IN LIBERIA (WESTAFRIKA)

Populationsgenetische und klinische Untersuchungen liberianischer Bevölkerungsgruppen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annette Reimer
aus Kassel

Referent : Priv. Doz. Dr. med. U. Bienzle
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Alexander

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. 7. 1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1	Allgemeine Einführung	5
1.2	Ziel der Arbeit	10
2.	Untersuchte Personengruppen	11
2.1	Populationsgenetische Untersuchung	11
2.2	Patienten mit Sichelzell / beta$^+$-Thalassämie oder homozygoter beta-Thalassämie	14
3.	Methoden	14
3.1	Herstellung des Hämolysats	14
3.2	Hämoglobinmikrozonenelektrophorese	15
3.3	Löslichkeitstest zum Nachweis von Sichelzellhämoglobin	16
3.4	Mikrochromatographie mit Glycin-KCN-Puffer	17
3.5	Alkalidenaturierung zur Quantifizierung von fetalem Hämoglobin	19
3.6	Zytologischer Nachweis von fetalem Hämoglobin	20
3.7	Panoptische Färbung eines Blutausstriches nach Pappenheim	21
3.8	Herstellung und Färbung des "Dicken Tropfens"	21
3.9	Färbung eines dünnen Blutausstriches nach Giemsa	22
3.10	Analyse der Globinkettensyntheserate	22
3.11	Auswertung der Daten	22
4.	Ergebnisse	23
4.1	Resultate der populationsgenetischen Untersuchung	23
4.1.1	Hämoglobinanalyse	23
4.1.2	Häufigkeit der heterozygoten beta-Thalassämie bei den einzelnen Stämmen in Liberia	26
4.2	Resultate der klinischen, hämatologischen und genetischen Untersuchungen	30
4.2.1	Patienten mit Sichelzell / beta-Thalassämie	30
4.2.1.1	Klinische Befunde	33
4.2.1.2	Hämatologische Befunde	33
4.2.1.3	Hämoglobinanalyse	35
4.2.1.4	Vererbung des Sichelzell- und des beta-Thalassämiegens	37

		Seite
4.2.2	Patienten mit homozygoter beta-Thalassämie	40
4.2.2.1	Klinische Befunde	40
4.2.2.2	Hämatologische Befunde	40
4.2.2.3	Hämoglobinanalyse	42
4.2.2.4	Vererbung der beiden beta-Thalassämiegene	42
5.	Diskussion	46
5.1	Diskussion der populationsgenetischen Untersuchungsergebnisse	46
5.1.1	Zuverlässigkeit der Methoden zur Bestimmung der Probanden mit heterozygoter beta-Thalassämie	46
5.1.2	Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien	50
5.1.3	Verbreitung des beta-Thalassämie- und des Sichelzellgens	53
5.2	Diskussion der klinischen, hämatologischen und genetischen Untersuchungsergebnisse	55
5.2.1	Patienten mit Sichelzell / beta$^+$-Thalassämie	55
5.2.1.1	Zusammensetzung des Hämoglobinmusters	56
5.2.1.2	Klinische, hämatologische Befunde und Krankheitsverlauf	59
5.2.1.3	Analyse des Erbgangs	61
5.2.2	Patienten mit homozygoter beta-Thalassämie	61
5.2.2.1	Zusammensetzung des Hämoglobinmusters	63
5.2.2.2	Klinische und hämatologische Befunde	64
5.2.2.3	Analyse des Erbgangs	65
5.2.2.4	Mögliche Ursachen des milden Krankheitsverlaufs	65
6.	Zusammenfassung	66
7.	Literaturverzeichnis	69
	Abkürzungen	84
	Danksagung	85
	Lebenslauf	86

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Das Hämoglobin des Menschen setzt sich aus dem Globin und den vier Hämgruppen zusammen. Der Globinanteil wird von vier Polypeptidketten gebildet, von denen jeweils zwei identisch sind. Beim Erwachsenen findet man normalerweise α-, ß-, γ- und δ-Ketten. Zwei α-Ketten verbinden sich jeweils mit zwei non α-Ketten zum Globinmolekül. Daraus ergeben sich drei Hämoglobintypen: Hb A = $\alpha_2\beta_2$, Hb A_2 = $\alpha_2\delta_2$ und Hb F = $\alpha_2\gamma_2$.

Bei der Synthese des Hämoglobins können verschiedene Störungen auftreten. Sie bedingen sowohl abnorm strukturierte Hämoglobinmoleküle als auch eine verminderte oder fehlende Bildung des Blutfarbstoffs. Strukturelle Veränderungen des Hämoglobinmoleküls bezeichnet man als Hämoglobinopathien, während Störungen, die mit einer veränderten Syntheserate einhergehen, den Thalassämiesyndromen zugeordnet werden (Bunn et al.,1977; Kleihauer, 1978; Weatherall und Clegg,1981).

Hämoglobinopathien sind autosomal vererbte Erkrankungen. In den meisten Fällen beruht die Veränderung auf dem Austausch einer einzelnen Aminosäure in der Polypeptidkette (Lehmann und Huntsman,1974). Dabei kommt es, je nachdem in welcher Position eine Aminosäure ausgewechselt wurde, zu wesentlichen Änderungen in den Eigenschaften des Hämoglobinmoleküls. Bei den drei am weitesten verbreiteten Hämoglobinopathien - Hb S (Sichelzellhämoglobin), Hb C und Hb E - erfolgt die Aminosäuresubsubstitution in der ß-Kette.

Auch die Thalassämie wird autosomal vererbt. Ihr Charakteristikum ist die verminderte oder fehlende Synthese einer bestimmten Polypeptidkette (Ingram und Stretton,1959). Die Einteilung der Thalassämien in Gruppen richtet sich nach der von der Synthesestörung betroffenen Kette. Man unterscheidet α-,β-, γ- und δ-Thalassämien.

Die Thalassämiesyndrome sind durch ein Ungleichgewicht zwischen α- und non α-Ketten gekennzeichnet. Ein Überschuß bestimmter Polypeptidketten ist die Folge dieses gestörten Gleichgewichts (Heywood et al.,1965; Weatherall et al.,1965; Bank und Marks,1966). Im Gegensatz zu den Hämoglobinopathien ist die Struktur der Ketten normal; es findet keine Aminosäuresubstitution statt (Guidotti,1962; Baglioni,1963).

Innerhalb der Gruppe der ß-Thalassämien unterscheidet man zwei Genkonstellationen: das β^+- und das β°-Thalassämiegen. Bei der β^+-Thalassämie ist die ß-Kettensynthese nur vermindert; es bleibt eine Restproduktion erhalten. Dagegen synthetisieren homozygote β°-thal-Genträger überhaupt keine ß-Ketten, so daß die Störung bei ihnen wesentlich schwerwiegender ist (Weatherall,1964; Bank,1978). Die Ursache der verminderten ß-Kettensynthese ist in der mRNS-Synthese begründet (Benz und Forget,1971; Nienhuis und Anderson,1971; Kacian et al.,1973; Housman et al.,1973). Für das Fehlen der ß-Polypeptidketten kommen zwei verschiedene Ursachen in Betracht: ein Fehlen der ß-Ketten-mRNS oder die Synthese einer mRNS, die nicht translatierbar ist (Ramirez et al.,1976; Ottolenghi et al.,1977). Der zugrunde liegende Mechanismus der Störungen ist noch nicht bekannt.

Auch die Einteilung in β°-Thalassämien und β^+-Thalassämien ist noch nicht ausreichend. Die Tatsache, daß die Schwere der Erkrankung bei Personen mit gleicher Genkonstellation aber unterschiedlicher ethnischer Herkunft stark variiert, deutet darauf hin, daß es sich um eine heterogene Gruppe genetischer Störungen handelt (Braverman et al.,1973; Friedman et al.,1973).

Außer den Hämoglobinopathien und Thalassämiesyndromen gibt es noch die Kombination beider Störungen. Personen, bei denen beide Merkmale auftreten, sind doppelt heterozygot.

Das Krankheitsbild ist bei Sichelzell- und bei ß-thal-Genträgern durch verschiedene Symptome gekennzeichnet. Bei der Sichelzellanämie beruhen die Krankheitserscheinungen auf folgenden Ursachen: Hb S-haltige Erythrozyten sind gegenüber Sauerstoffpartialdruckschwankungen im Blut sehr empfindlich. Niedrige Werte, die noch im physiologischen Bereich liegen, führen zur Aggregation des Hb S und zur Bildung der typischen Sichelform der Erythrozyten (Lehmann und Huntsman,1974). Eine Erniedrigung des

pH-Wertes führt zu derselben Veränderung. Die in ihrer Form und Plastizität veränderten Erythrozyten werden in der Milz vorzeitig abgebaut. Im Blutkreislauf zirkulierende Sichelzellerythrozyten steigern die Blutviskosität. Besonders im Kapillarbereich kommt es zu Gefäßverschlüssen (Bunn et al.,1977). Osteomyelitiden, Hautulcera und Infarkte verschiedener Organe sind die Folgen. Neben der chronisch hämolytischen Anämie und den Infarkten besteht eine gesteigerte Infektionsgefahr, da die Funktion des retikuloendothelialen Systems, besonders der Milz, gestört ist (Bunn et al.,1977).

Die Krankheitserscheinungen bei den ß-Thalassämiesyndromen beruhen auf anderen Ursachen. Die verminderte Hämoglobinsynthese bedingt eine hypochrome Anämie. Diese wird durch bestimmte Faktoren verstärkt: Der Mangel an ß-Polypeptidketten führt zu einem relativen Überschuß an α-Ketten, die sich zu α_4-Tetrameren zusammenlagern und zu Innenkörpern präzipitieren. Die Innenkörper binden sich an die Zellmembran und schädigen sie (Bargellesi et al.,1968; Weatherall et al.,1969). Da die Innenkörperbildung schon in den Erythroblasten des Knochenmarks stattfindet, geht ein Teil der erythropoetischen Vorstufen vorzeitig zugrunde. Es resultiert eine ineffektive Erythropoese (Fessas,1963; Yataganas und Fessas,1969). In der Milz werden die Innenkörper aus den Erythrozyten eliminiert. Dabei werden die Erythrozyten geschädigt und ihre Lebensdauer verkürzt (Rifkind und Danon,1965; Slater et al.,1968; Wennberg und Weiss,1968).

Die ineffektive Erythropoese und chronische Hämolyse kann eine gesteigerte Eisenresorption zur Folge haben (Erlandson et al.,1962; Bannermann et al.,1964; Necheles et al.,1969; Heinrich et al.,1973). Da die Hämoglobinsynthese vermindert ist, wird das Eisen nur teilweise verwertet. Es akkumuliert in den Zellen und führt zur Hämosiderose bzw. Hämochromatose (Lehmann und Huntsman,1974; Weatherall und Clegg,1981). Diese wird durch häufige Bluttransfusionen verstärkt.

Die homozygoten ß°-Thalassämiegenträger bleiben in ihrer körperlichen Entwicklung stark zurück. Die Kinder leiden an einer chronischen Anämie und haben eine Splenomegalie. Oft zeigen sie aufgrund der Knochenmarksexpansion typische Skelettveränderungen. Die Gesichtsknochen treten stark

hervor. Frakturen der langen Röhrenknochen treten vermehrt auf. Infektionen sind häufige Komplikationen. Die sich entwickelnde Hämochromatose beeinträchtigt den Gesundheitszustand der Kinder zusätzlich. Ihre Lebenserwartung ist stark eingeschränkt (Bunn et al.,1977).

Das β°-Thalassämiegen kommt in Afrika selten vor. Man findet bei Afrikanern überwiegend das β^{+}-Thalassämiegen(Weatherall und Clegg,1981). Die Schwere der Krankheitserscheinungen der Patienten mit einer homozygoten β^{+}-Thalassämie ist sehr unterschiedlich. Ein Teil der Merkmalsträger hat die Symptome einer homozygoten β°-Thalassämie, jedoch in abgeschwächter Form; andere haben lediglich eine leichte Anämie (Went und McIver,1961; Ahern et al.,1975; Willcox,1975). Heterozygote Genträger für die ß-Thalassämie haben manchmal eine leichte Anämie, sind aber sonst beschwerdefrei (Bunn et al.,1977; Weatherall und Clegg,1981).

In allen Ländern, in denen das Hb S-Gen und das ß-thal-Gen gemeinsam vorkommen, findet man die S/ß-Thalassämie, z.B. in Mittelmeerländern (Chernoff,1959; Lehmann und Huntsman,1974), in Brasilien (Zago et al.,1980), in Jamaica (Serjeant et al.,1973;1979), in den USA (Monti et al.,1964; Weatherall,1964; Pearson,1969) und in Westafrika (Bienzle et al.,1983 a; 1983 b). Im Mittelmeerraum handelt es sich überwiegend um die S/β°-Thalassämie (Silvestroni und Bianco,1963; Lehmann und Huntsman,1974), während in Westafrika der Hb S/β^{+}-thal-Typ vorherrscht (Bunn et al.,1977). Die Beschwerden der Hb S/β°-thal-Genträger machen sich in vielen Fällen schon in der frühen Kindheit in Form einer hämolytischen Anämie und Schmerzen in den Knochen, Gelenken und im Abdomen bemerkbar (Weatherall und Clegg,1981). Die klinischen Symptome ähneln denen der Sichelzellanämie. Das Krankheitsbild der S/β^{+}-Thalassämie ist leichter. Beschwerden treten seltener auf. In manchen Fällen sind keine Symptome vorhanden (Bunn et al.,1977).

Die ß-Thalassämie ist die am weitesten verbreitete Anomalie der Hämoglobinsynthese. Sie tritt im gesamten Mittelmeerraum auf. Hohe Genfrequenzen werden in Italien, Sizilien und Griechenland gefunden (Lehmann und Huntsman,1974). Vom Mittelmeerraum erstreckt sich ein breiter Gürtel über den mittleren Osten, Indien, Thailand, China nach Neuguinea (Livingstone,1967).

Die Häufigkeit der ß-Thalassämie bei Schwarzen Völkern ist sehr unterschiedlich. Die Heterozygotenfrequenz der Thalassämie bei amerikanischen Schwarzen wird mit 0,8 % (Goldstein et al.,1964) und 1,4 % (Pierce et al., 1977) angegeben. Bei Schwarzen auf den Westindischen Inseln beträgt sie 0,8 % (Ahern et al.,1972). Ähnliche und zum Teil geringere Frequenzen finden sich in den westafrikanischen Ländern Nigeria (Esan,1970; Weatherall,1971) und Ghana (Ringlehann et al.,1968; Weatherall et al.,1971). Im Gegensatz dazu ist die Frequenz der heterozygoten Genträger in Liberia und der Elfenbeinküste (Cabannes et al.,1972) wesentlich höher. In Liberia beträgt die Heterozygotenfrequenz der ß-Thalassämie bis zu 10 % (Olesen et al.,1959; Willcox,1975; Bienzle et al.,1983 b).

Es gibt nur wenige Angaben über die Häufigkeit der S/ß-Thalassämie in einzelnen Populationen. Die S/ß-Thalassämiefrequenz ist von der des Hb S-Gens und von der des ß-thal-Gens abhängig.

Bestimmte Hämoglobinanomalien und andere genetisch determinierte Faktoren treten in Gebieten auf, in denen Malaria endemisch ist oder war. Erstmals beobachtete Haldane die weitgehende geographische Übereinstimmung zwischen den Verbreitungsgebieten (Haldane,1949; 1953). Er vermutete eine relative Resistenz der heterozygoten Merkmalsträger gegen Infektionen mit Plasmodium falciparum. Diese Überlegung wurde als sogenannte Malariahypothese bekannt. Allison wies als erster nach, daß heterozygote Hb S-Genträger signifikant seltener an Malaria erkranken als vergleichbare Personen des Genotyps Hb AA (Allison,1954). Weitere Arbeiten zu diesem Thema bestätigen den Selektionsvorteil der heterozygoten Merkmalsträger (Walters und Bruce-Chwatt,1956; Garlick,1960; Edington und Watson-Williams,1965; Ringlehann et al.,1976; Fleming et al.,1979).

Der Vorteil besteht nicht, wie ursprünglich angenommen, in einer geringeren Infektionshäufigkeit, sondern in einer niedrigeren Parasitendichte (Luzzatto et al.,1970; Guggenmoos-Holzmann et al.,1981). Für Patienten mit einer homozygoten Sichelzellanämie hat die Erkrankung nur Nachteile. Sie leiden an einer chronisch hämolytischen Anämie und sind zusätzlich der Gefahr ausgesetzt, daß eine Infektion mit Plasmodium falciparum eine Sichelzellkrise auslöst und unter Umständen zum Tod führt (Adeloye et al.,

1971). Da nur die Heterozygoten einen Selektionsvorteil besitzen, müssen sie für die hohen Genfrequenzen in einzelnen Populationen verantwortlich sein. Dieses Prinzip bezeichnet man als "balancierten Polymorphismus".

Bis heute gibt es keine schlüssigen Beweise dafür, daß die Malariahypothese auch für die Thalassämien zutrifft. Lediglich die Übereinstimmung in der Verbreitung der Malaria und der ß-Thalassämie deutet auf einen Zusammenhang hin (Siniscalco et al.,1966). Eine Untersuchung von Willcox et al. (1982), bei der heterozygote ß-thal-Genträger niedrigere Parasitendichten als Personen des Genotyps Hb AA hatten, weist in dieselbe Richtung.

1.2 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen berichtet, die in der liberianischen Bevölkerung durchgeführt wurden. Es war das Ziel der Studie, Informationen über die Häufigkeit und die klinischen Erscheinungen der ß-Thalassämiesyndrome in diesem Gebiet zu erhalten und die Ergebnisse zur Sichelzellgenfrequenz und zur Malariaverbreitung in Beziehung zu setzen.

- Populationsgenetische Untersuchung

  Es wurde die Frequenz des ß-Thalassämiegens in verschiedenen Regionen Liberias bestimmt. Ein Vergleich zwischen der Verteilung und Häufigkeit des ß-Thalassämiegens und der des Sichelzellgens wurde angestellt. Das Ergebnis wurde unter Berücksichtigung der Malariahypothese diskutiert.

- Klinische, hämatologische und genetische Untersuchungen

  Es wurden Patienten mit S/β^+-Thalassämie und homozygoter ß-Thalassämie sowie deren Familienangehörige untersucht. Das Hämoglobinmuster wurde bestimmt und hämatologische und klinische Parameter dieser Patientengruppen analysiert, da über diese Thalassämiesyndrome in Westafrika kaum Informationen vorliegen.

2. Untersuchte Personengruppen

2.1 Populationsgenetische Untersuchung

Die Studie wurde zwischen Oktober 1981 und Februar 1982 an der "Liberia Research Unit of the Tropical Institute Hamburg" in Bong Town, Liberia, durchgeführt. Bei den untersuchten Personen handelte es sich um Liberianer. Sie gehörten zu den großen Stämmen des Landes. Die Stämme werden aufgrund von gemeinsamen Sprachmerkmalen in vier Gruppen eingeteilt. Zur Kru Sprachgruppe gehören die Bassa, Grebo, Kran, Kru, Sapo, zur Mande-fu Sprachgruppe die Gio, Kpelle, Loma, Mano, zur Mande-tan Sprachgruppe die Vai und zur Westatlantischen Sprachgruppe die Gola und Kissi (Greenberg, 1955; Murdock,1959; Baumann,1975)(Tab. 1). Die Verbreitung der Stämme innerhalb des Landes ist in Abbildung 1 (S. 13) dargestellt.

Sprachgruppe	Stamm
Kru Sprachgruppe	Bassa, Grebo, Kran, Kru, Sapo
Mande-fu Sprachgruppe	Gio, Kpelle, Loma, Mano
Mande-tan Sprachgruppe	Vai
Westatlantische Sprachgruppe	Gola, Kissi

Tab. 1: Die Zugehörigkeit der Stämme zu den Sprachgruppen

Die Probanden waren Schulkinder und Lehrer beiderlei Geschlechts. Sie befanden sich in gutem Ernährungszustand und zeigten keine körperlichen Auffälligkeiten oder Zeichen einer Anämie. Die Probanden wurden über den Zweck der Untersuchung informiert; die Teilnahme war freiwillig. Nach Abschluß der Untersuchungen wurde allen Probanden ihr Untersuchungsergebnis mitgeteilt.

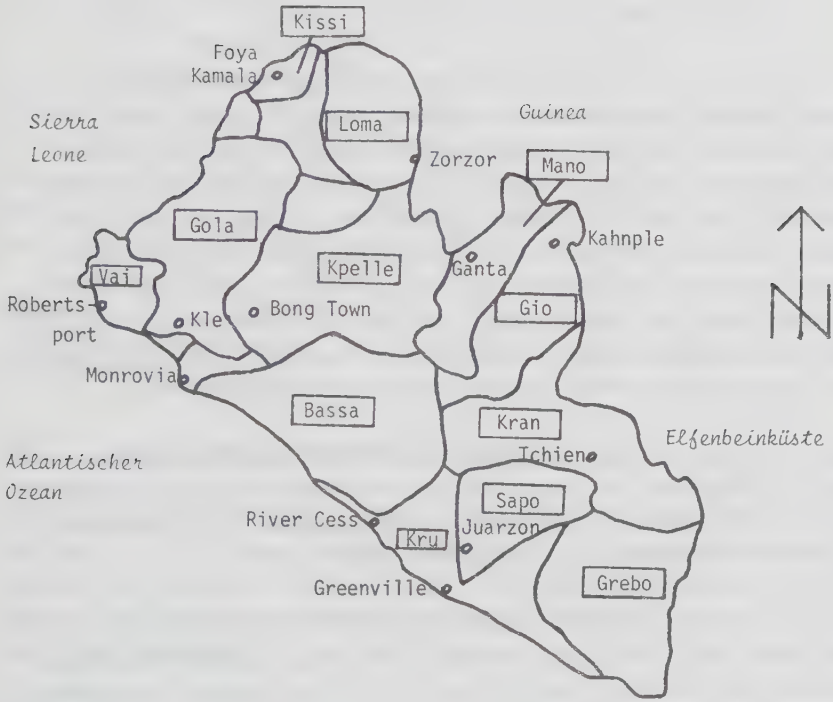
Die Bestimmung der Stammeszugehörigkeit erfolgte jeweils nach der des Vaters. Zur Blutentnahme wurden nach Möglichkeit Schulen ausgewählt, die

in Orten lagen, in denen die Bevölkerung überwiegend zu einem Stamm gehörte. Die Auswahl der Schulklassen erfolgte zufällig. In Tabelle 2 sind die Orte, in denen Blutproben entnommen wurden und die dort zahlenmäßig am stärksten vertretenen Stämme aufgelistet.

Ort der Blutentnahme	Stamm
Greenville	Kru, Sapo
Juarzon	Sapo, Kru
River Cess	Bassa, Kru
Tchien	Kran, Grebo
Kpain (bei Ganta)	Mano
Kahnple	Gio, Kran
Bong Town und Umgebung	ethnisches Mischgebiet - überwiegend Kpelle, Loma, Grebo
Zorzor	Loma, Kpelle
Foya Kamala	Kissi
Kle Town	Gola, Vai
Robertsport	Vai, Gola

Tab. 2: Orte, in denen Blutproben entnommen wurden, und die dort zahlenmäßig am stärksten vertretenen Stämme

5 - 10 ml Venenblut wurden mit Kalium-EDTA versetzt und gekühlt transportiert. Zwischen der Probeentnahme und dem Beginn der Analyse vergingen nicht mehr als drei Tage. Bei allen Probanden wurde das Hämoglobinmuster bestimmt.



● = Orte, in denen Blut abgenommen wurde

Abb. 1: Die Stämme Liberias und ihre Verteilung innerhalb des Landes (nach Zetterstroem,1955)

2.2 Patienten mit Sichelzell/beta$^+$-Thalassämie oder homozygoter beta-Thalassämie

In einer weiteren Studie wurden die klinischen und hämatologischen Parameter liberianischer Patienten mit S/ß-Thalassämie und homozygoter Thalassämie bestimmt. Einige Genträger wurden im Rahmen der populationsgenetischen Untersuchung gefunden. Die anderen waren Patienten des Bong Mine Hospitals, die wegen verschiedener Erkrankungen die Ambulanz des Krankenhauses aufsuchten. Bei manchen war eine schwere chronisch hämolytische Anämie bereits bekannt; die übrigen wurden anhand verschiedener Kriterien gefunden. Mußte ein Patient häufig transfundiert werden, litt er an Knochen- oder Gelenkschmerzen und wies er eine Hepato- und/oder Splenomegalie auf, dann wurde eine Hämoglobinelektrophorese durchgeführt.

Neben der körperlichen Untersuchung wurde eine vollständige Hämoglobinanalyse vorgenommen. Die hämatologischen Werte wurden nach Standardmethoden bestimmt. Bei 10 Hb S/ß-Thalassämie- und 5 homozygoten ß-Thalassämiegenträgern wurde eine Röntgenaufnahme des Schädels angefertigt.

Bei allen erreichbaren Familienangehörigen wurde das Hämoglobinmuster analysiert. Dies diente zur Sicherung der Diagnose der Patienten und zur Dokumentation der Verteilung der Gene innerhalb der Familien. Zum anderen sollten weitere Personen dieser Genotypen gefunden werden.

3. Methoden

3.1 Herstellung des Hämolysats

Das Hämolysat dient als Ausgangsmaterial für die Mikrozonenelektrophorese, die Mikrochromatographie und die Alkalidenaturierung.

Ausführung:
Citratblut wird mit dem doppelten oder dreifachen Volumen gekühlter 1,4 %iger NaCl-Lösung gemischt und anschließend 5 min. bei 3.000 U/min zentrifugiert. Das Serum und der "Buffy coat" werden abpipettiert. Der Waschvorgang wird noch zweimal wiederholt. Das Erythrozytensediment wird

dann mit 1/3 bis 1/2 des Probenvolumens Aqua dest. versetzt und kräftig geschüttelt; die Hämoglobinkonzentration sollte nicht mehr als 8 g% betragen. Anschließend fügt man die doppelte Menge Tetrachlorkohlenstoff hinzu, schüttelt und zentrifugiert das Gemisch 10 Minuten bei 5.000 U/min. Danach sind drei Schichten zu erkennen: die unterste besteht aus Tetrachlorkohlenstoff, die mittlere enthält die denaturierte Erythrozytenstromaschicht und darüber befindet sich das klare Hämolysat. Letzteres wird abpipettiert und kann im Kühlschrank bei +4 - +8°C aufbewahrt werden (Betke,1960; Huisman und Jonxis,1977).

Reagentien:
1.) 1,4 %ige NaCl-Lösung
2.) Tetrachlorkohlenstoff

3.2 Hämoglobinmikrozonenelektrophorese

Die Mikrozonenelektrophorese dient zur Darstellung verschiedener normaler und anomaler Hämoglobine. Sie wird mit Hilfe des Mikrozonenelektrophoresesystems Modell R 101 (Beckman Instruments, Fullerton, California) durchgeführt. Als Trägermembranen werden Cellulose-Acetatfolien (Sartorius, Göttingen) verwendet.

Ausführung:
Man füllt die Beckman-Kammer mit dem Tris-EDTA-Borat-Puffer, pH 8,5 (s. Reagentien). Eine Cellulose-Acetatfolie wird 5 Minuten in Äquilibrierpuffer, pH 9,0, getränkt. Dabei ist darauf zu achten, daß die Folie gleichmäßig befeuchtet wird. Nach kurzem und kräftigem Ausstreichen zwischen Filterpapier - zur Beseitigung des Pufferüberschusses - wird sie in die Trägerbrücke der Apparatur gespannt und sofort in die Kammer eingesetzt. Beide Enden der Folie müssen in den Tris-EDTA-Borsäurepuffer eintauchen. Maximal 8 Hämolysatproben werden mit dem Sample-Applikator (Beckman) auf der Startlinie (= Kathode) aufgetragen. Die Laufzeit der Elektrophorese beträgt 50 - 60 Minuten bei 1 mA und 200 - 300 V. Anschließend wird die Folie für 4 Minuten in die Ponceau-Färbelösung gelegt. Um den überschüssigen Farbstoff zu entfernen, wird die Folie in 5 %iger Essigsäure gespült. Die Aufbewahrung erfolgt in Essigsäure gleicher Konzen-

tration (Kohne et al.,1973).

Reagentien:

1.) Äquilibrierpuffer für die Cellulose-Acetatfolien, NaOH-Boratpuffer pH 9,0: Man löst 18,552 g Borsäure und 5 g NaOH in 1.000 ml Aqua dest. Abweichungen des pH-Wertes werden mit 1 N NaOH korrigiert.

2.) Kammerpuffer, Tris-EDTA-Boratpuffer 0,025 M, pH 8,5:
9,075 g Tris und 1,17 g EDTA werden in 750 ml Aqua dest. gelöst. Der pH-Wert wird mit konzentrierter Borsäure auf 8,37 eingestellt. Dann wird das Volumen mit Aqua dest. auf 3.000 ml aufgefüllt; der pH-Wert liegt dann bei 8,5.
Konzentrierte Borsäure: Aqua dest. wird auf etwa 80°C erhitzt; dann fügt man unter ständigem Rühren so viel Borsäure hinzu, bis die Borsäure auskristallisiert.

3.) Ponceau-S-Färbelösung: 0,2 g Ponceau S, 3,0 g Trichloressigsäure und 3,0 g Sulfosalicylsäure werden in 100 ml Aqua dest. gelöst. Die Färbelösung kann auch als Konzentrat gekauft und nach Angaben des Herstellers verdünnt werden.

4.) Entfärbe- und Fixiermittel: 5 %ige Essigsäure.

3.3 Löslichkeitstest zum Nachweis von Sichelzellhämoglobin

Der Löslichkeitstest dient zur Differenzierung zwischen Hb S und anderen Hämoglobinen mit gleicher elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit.

Ausführung:
0,1 g Natriumdithionit und 9 ml Löslichkeitspuffer werden gemischt. Diese Lösung wird mit 0,4 ml Hämolysat überschichtet und danach geschüttelt. Der Ansatz bleibt bei Zimmertemperatur mindestens eine Stunde, aber höchstens 24 Stunden stehen. Enthält das Hämolysat Hb S, wird die Lösung trübe oder flockt aus (Huisman und Jonxis,1977).

Reagentien:

1.) Löslichkeitspuffer 2,24 M: 84,5 g Kaliumdihydrogenphosphat und 110,935 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 500 ml Aqua dest. gelöst.

2.) Natriumdithionit

3.4 Mikrochromatographie mit Glycin-KCN-Puffer

Die Methode dient der quantitativen Bestimmung des Hb A_2- und des Hb S-Anteils.

Äquilibrieren des Austauschharzes:
Ein Teil Harz und 2 Teile A-Puffer werden 5 Minuten gerührt. Man läßt das Harz absedimentieren, verwirft dann den Überstand und ersetzt ihn durch frischen A-Puffer. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Beim 3. Äquilibriervorgang wird der Überstand nicht verworfen. Der pH-Wert des Harzes, nicht der des klaren Überstandes, wird mit 2 M Salzsäure auf 8,10 - 8,15 eingestellt. Zwischen den einzelnen Messungen muß das Gemisch immer wieder gut gerührt werden und absedimentieren.

Danach läßt man eine Probesäule mit dem Hämolysat eines Hb S-Heterozygoten laufen. Wenn Hb A_2 nicht mit 4 ml und Hb S nicht mit 15 ml A-Puffer vollständig eluiert werden, ist der pH-Wert des Harzes zu hoch und er muß erneut mit HCl korrigiert werden.

Ausführung:
Eine Pasteurpipette, in die ein kleiner Wattebausch locker bis in die Spitze vorgeschoben wurde, wird bis zur Kerbe mit dem Austauschharz gefüllt. 40 µl Hämolysat werden mit 500 µl A-Puffer verdünnt. Die Säule wird mit dieser Lösung überschichtet. Nachdem sich das Hämolysat auf der Säule abgesetzt hat und der überflüssige A-Puffer abgetropft ist, wird der Elutionsvorgang begonnen. Die einzelnen Fraktionen werden getrennt aufgefangen. Man tropft 4 ml A-Puffer auf die Säule und wartet, bis er vollständig durchgelaufen ist. Im Eluat befindet sich die Hb A_2-Fraktion. Enthält das Hämolysat Hb S, so wird dieses als nächstes mit 15 ml A-Puffer eluiert. Ist kein Hb S vorhanden, kann dieser Schritt ausgelassen werden und die Hb A- und die Hb F-Fraktion mit 15 ml B-Puffer eluiert werden.

Die optische Dichte der einzelnen Fraktionen wird spektrophotometrisch bei 415 nm bestimmt. Die Berechnung des Hb A_2-Anteils erfolgt bei zwei Elutionsschritten nach der folgenden Formel:

$$\text{Hb } A_2\ \% = \frac{\frac{\text{Ext. Hb } A_2}{\text{Faktor}} \times 100}{\frac{\text{Ext. Hb } A_2}{\text{Faktor}} + \text{Ext. (Hb A + Hb F)}}$$

Ext. = Extinktion
Faktor = 3,75

Der Hb A_2- und der Hb S-Anteil werden bei drei Elutionsschritten wie folgt berechnet:

$$\text{Hb } A_2\ \% = \frac{\frac{\text{Ext. Hb } A_2}{\text{Faktor}} \times 100}{\frac{\text{Ext. Hb } A_2}{\text{Faktor}} + \text{Ext. Hb S} + \text{Ext. (Hb A + Hb F)}}$$

$$\text{Hb S}\ \% = \frac{\text{Ext. Hb S} \times 100}{\frac{\text{Ext. Hb } A_2}{\text{Faktor}} + \text{Ext. Hb S} + \text{Ext. (Hb A + Hb F)}}$$

(Literatur: Huisman et al.,1975; Huisman und Jonxis,1977)

Reagentien:

1.) A-Puffer: 15 g Glycin und 0,1 g KCN werden in 1.000 ml Aqua dest. gelöst.
2.) B-Puffer: 3,51 g NaCl werden in 1.000 ml Aqua dest. gelöst.
3.) Austauschharz DE 52
4.) 2 M HCl

3.5 Alkalidenaturierung zur Quantifizierung von fetalem Hämoglobin

Die Methode dient der quantitativen Bestimmung des Hb F.

Ausführung:
Man bestimmt die Hämoglobingesamtkonzentration des Hämolysats:
5 ml Transformationslösung werden mit 50 µl Hämolysat gemischt. Nach 15 - 20 Minuten wird die Extinktion bei 540 nm gemessen. Die Hämoglobinkonzentration in g% erhält man durch Multiplikation des Extinktionswertes mit dem Faktor 14,6.

Durch Verdünnen des Hämolysats mit Transformationslösung wird eine 0,5 %ige Cyanmethämoglobinlösung hergestellt. 2,8 ml dieser Lösung werden mit 0,2 ml 1,2 N NaOH gemischt. Nach genau 2 Minuten wird der Denaturierungsvorgang mit 2 ml konzentrierter Ammoniumsulfatlösung unterbrochen. Nach weiteren 5 Minuten, d.h. insgesamt 7 Minuten, wird die Lösung filtriert. Der denaturierte Anteil bleibt im Filter zurück. Als Kontrolle wird ein Leerwert mit 0,4 ml Hämolysatlösung und 6,75 ml Aqua dest. hergestellt. Die Bestimmung der optischen Dichte des Filtrats, welches das nicht denaturierte alkaliresistente Hb F enthält, und des Leerwertes erfolgt bei 540 nm. Der prozentuale Anteil des Hb F errechnet sich aus folgender Formel:

$$\text{Hb F \%} = \frac{\text{Extinktion Filtrat}}{\text{Extinktion Leerwert}} \times 100$$

(Literatur: Betke et al.,1959)

Reagentien:

1.) Transformationslösung: 0,2 g Kaliumcyanid und 0,2 g Kaliumcyanoferrat (III) werden in 1.000 ml Aqua dest. gelöst.
2.) Gesättigte Ammoniumsulfatlösung: Aqua dest. wird auf etwa 80°C erhitzt. Man fügt dann so viel Ammoniumsulfat hinzu, bis dieses ausfällt. Das kristalline Sediment bleibt im Aufbewahrungsgefäß.
3.) 1,2 N NaOH-Lösung.

3.6 Zytologischer Nachweis von fetalem Hämoglobin

Die Methode dient dem Nachweis von Hb F-haltigen Erythrozyten und zur Beurteilung der Verteilung des Hb F im Ausstrich.

Ausführung:

Dünne Blutausstriche werden 10 - 30 Minuten an der Luft getrocknet und dann 5 - 10 Minuten in dem 80 %igen Alkohol fixiert. Man spült den Alkohol mit Wasser ab und läßt die Ausstriche trocknen. Danach werden sie 10 Minuten in Elutionspuffer getaucht und anschließend gewässert und getrocknet. Die Ausstriche werden 10 Minuten in das Hämalaunfärbebad getaucht, danach wieder abgespült und getrocknet. Abschließend werden sie 10 Minuten in der Erythrosinlösung gefärbt. Die getrockneten Ausstriche werden unter dem Mikroskop mit 40er Vergrößerung beurteilt. Da der Elutionspuffer das Hb A aus den Erythrozyten herauslöst, erscheinen Zellen, die hauptsächlich Hb A enthielten, als leere Schatten, während solche mit hoher Hb F-Konzentration intensiv gefärbt sind (Betke und Kleihauer, 1958).

Reagentien:

1.) Elutionspuffer: Zitronensäure-Phosphatpuffer pH 3,17. 21,01 g Zitronensäure und 36,5 g Di-Natriumhydrogenphosphat werden einzeln in je 1.000 ml Aqua dest. gegeben und geschüttelt. Anschließend werden 24,7 ml der Di-Natriumhydrogenphosphat-Lösung und 75,3 ml der Zitronensäurelösung miteinander gemischt. Falls der pH-Wert abweicht, wird er mit Zitronensäure korrigiert.
2.) Äthanol 80 %ig.

3.) Gebrauchsfertige Hämalaun-Färbelösung
4.) Erythrosin-Färbelösung: 0,1 g Pulver werden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

3.7 Panoptische Färbung eines Blutausstriches nach Pappenheim

Die Färbung dient unter anderem der Beurteilung der Erythrozytenmorphologie.

Ausführung:
Luftgetrocknete Blutausstriche werden mit May-Grünwald-Stammlösung überschichtet und nach 3 Minuten mit Aqua dest. abgespült. Die Ausstriche werden weitere 3 Minuten mit Aqua dest. bedeckt und danach mit Aqua dest. abgespült. Im Anschluß daran wird 15 Minuten lang mit Giemsa-Gebrauchslösung gefärbt. Dann wird der Ausstrich von der Seite her kräftig mit Aqua dest. abgespült und an der Luft getrocknet. (Literatur: Rick,1977)

Reagentien:
1.) May-Grünwald-Stammlösung
2.) Giemsa-Gebrauchslösung: 1 Volumenteil Giemsa-Stammlösung wird mit 20 Volumenteilen Aqua dest. gemischt.

3.8 Herstellung und Färbung des "Dicken Tropfens"

Die Malariadiagnose erfolgt durch die direkte Blutuntersuchung im "Dicken Tropfen".

Ausführung:
Venenblut wird auf einen Objektträger aufgetropft und mit einer Kapillare zu einem Kreis ausgezogen. Man läßt den Tropfen etwa 2 Stunden an der Luft trocknen. Dann wird das unfixierte Präparat 45 Minuten in Giemsa-Gebrauchslösung gefärbt. Anschließend wird es mit Aqua dest. abgespült und getrocknet. (Literatur: Wiesmann,1978)

Reagentien:
Giemsa-Gebrauchslösung (s. Kap. 3.7)

3.9 Färbung eines dünnen Blutausstriches nach Giemsa

In dem nach Giemsa gefärbten Ausstrich werden die Formvarianten der Erythrozyten zur Darstellung gebracht; ebenso kann die Speziesdifferenzierung der Malariaparasiten vorgenommen werden.

Ausführung:
Die dünnen Ausstriche werden an der Luft getrocknet und in 80 %igem Äthanol 5 Minuten fixiert. Danach wird der Alkohol mit Aqua dest. abgespült und das Präparat getrocknet. Die Ausstriche werden 30 Minuten in Giemsa-Gebrauchslösung gefärbt, abschließend mit Aqua dest. gespült und getrocknet.
(Literatur: Wiesmann,1978)

Reagentien:
1.) Äthanol 80 %ig
2.) Giemsa-Gebrauchslösung (s. Kap. 3.7)

3.10 Analyse der Globinkettensyntheserate

Diese Bestimmungen wurden nach der Methode von Huisman und Jonxis (1977) von Frau Prof. Dr. Kohne, Hämoglobinlabor der Kinderklinik, Universität Ulm, durchgeführt.

3.11 Auswertung der Daten

Die Ergebnisse der Hämoglobinanalyse und die Patientendaten wurden codiert und am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen mit Frau Dr. Dr. Guggenmoos-Holzmann ausgewertet.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe parameterfreier Methoden. Im einzelnen kamen der Wilcoxontest und die Spearman Rangkorrelation zur Anwendung (Mittenecker,1966).

4. Ergebnisse

4.1 Resultate der populationsgenetischen Untersuchung

Im Rahmen der populationsgenetischen Studie wurden 1.578 Blutproben von Schulkindern und Lehrern untersucht. Die Probanden waren im Alter zwischen 6 und 67 Jahren (Median 14,3). Teilweise wurde ihr Alter geschätzt, da nicht immer genaue Geburtsdaten bekannt waren. Die Anzahl der weiblichen Personen betrug 625 (39,6 %), die der männlichen 953 (60,4 %). Die Zahl der untersuchten männlichen Probanden war - bis auf den Stamm der Grebo - größer als die der weiblichen. Diese Verteilung ergab sich zufällig. Sie entspricht ungefähr dem Anteil von weiblichen und männlichen Schülern in Liberia.

Die Stammeszugehörigkeit orientiert sich in Liberia an der des Vaters. Deshalb wurde sie bei allen Personen nach der des Vaters bestimmt. Die Auswahl der Orte, in denen Blutproben gesammelt wurden, erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten. Es handelte sich häufig um wirtschaftliche Zentren, kleine Städte mit größeren Schulen und Orte, in denen die Bevölkerung überwiegend zu einem Stamm gehörte (Abb. 1, S. 13). Damit alle Stämme zahlenmäßig repräsentativ vertreten waren und um gültige Aussagen über die Genfrequenz eines Stammes zu erhalten, wurden jeweils mindestens 100, meistens jedoch mehr Personen untersucht.

4.1.1 Hämoglobinanalyse

Es wurde das Hämoglobinmuster von 1.578 Probanden analysiert. In 1.254 Fällen (79,5 %) wurde der Hämoglobintyp AA gefunden (Tab. 3, S. 24).

Das häufigste Thalassämiesyndrom war die heterozygote ß-Thalassämie (8,9 %). Die homozygote ß-Thalassämie trat dreimal (0,2 %) und die S/ß-Thalassämie viermal (0,3 %) auf. Der Genotyp eines Patienten war nicht sicher klassifizierbar (s. Kap. 5.2.1.1). Bei den einzelnen Stämmen schwankte die Frequenz des ß-Thalassämiegens erheblich. Sie lag zwischen 0,0121 bei den Kissi im Nordwesten und 0,0720 bei den Sapo im Südosten (Tab. 4, S. 25).

Hämoglobingenotyp	Frequenz	
	absolut	relativ (%)
AA	1.254	79,5
A/ß-thal	140	8,9
ß-thal/ß-thal	3	0,2
S/ß-thal[1)]	4	0,3
AS[2)]	154	9,8

Tab. 3: Die Frequenzen verschiedener Hämoglobingenotypen in Liberia

1) Der Genotyp eines Patienten war nicht sicher klassifizierbar

2) Die Hb AS-Werte sind Teil einer Veröffentlichung von Bienzle et al. (1983 b)

Eine heterozygote ß-Thalassämie wurde während der populationsgenetischen Untersuchung aufgrund erhöhter Hb A_2-Werte diagnostiziert. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Mikrochromatographie. Bei dieser Methode fielen Werte bis 4,0 % in den Normbereich. Die Probanden des Hämoglobintyps AA hatten Hb A_2-Werte zwischen 1,2 % und 3,6 % (Tab. 5, S. 25). Der Median betrug 2,55 %. Die Werte des Hb A/ß-thal-Genträger waren alle erhöht. Sie lagen zwischen 4,0 % und 7,4 %, mit einem Median von 5,3 %. In Abbildung 2 (S. 28) ist die Verteilung der Hb A_2-Werte von 1.254 Personen des Genotyps Hb AA und 140 des Genotyps Hb A/ß-thal dargestellt. Die Verteilung ist zweigipflig. Eine Überschneidung der Werte beider Genotypen kommt

nicht vor.

Stamm	Anzahl der untersuchten Personen	Genfrequenz	
		Hb A	ß-thal
Bassa	184	0,9049	0,0598
Grebo	125	0,9240	0,0600
Kran	120	0,9542	0,0417
Kru	127	0,8937	0,0433
Sapo	132	0,9205	0,0720
Gio	119	0,9202	0,0630
Kpelle	159	0,8774	0,0377
Loma	121	0,8760	0,0124
Mano	121	0,9174	0,0579
Vai	109	0,8349	0,0550
Gola	137	0,8686	0,0511
Kissi	124	0,8226	0,0121

Tab. 4: Die Frequenzen des Hb A-Gens und des ß-thal-Gens bei den einzelnen Stämmen Liberias

Genotyp	Anzahl der Personen	Hämoglobintyp	Minimum in %	Maximum in %	Median in %
Hb AA	1.254	A_2	1,2	3,6	2,55
Hb A/ß-thal	140	A_2	4,0	7,4	5,30
Hb AA	1.254	F	0,0	7,9	0,33
Hb A/ß-thal	140	F	0,1	7,3	1,53

Tab. 5: Die Hb A_2- und Hb F-Werte der Personen des Genotyps Hb AA und Hb A/ß-thal

Die Hb A_2-Werte der 3 Probanden mit einer homozygoten ß-Thalassämie betrugen 5,5 %, 6,4 % und 4,0 %. Die der Hb S/ß-Thalassämiepatienten 6,4 %, 4,5 % und 6,0 %. In einem Fall wurde trotz mehrmaliger Bestimmung ein Hb A_2-Wert von 2,7 % ermittelt.

Die Hb F-Werte der 1.254 Hb AA-Genträger waren in 95,9 % niedriger als 1,0 %. Bei 53 Personen lag er zwischen 1,0 % und 7,9 %. Bei den Hb A/ß-thal-Genträgern betrug der niedrigste Wert 0,1 % und der höchste 7,3 % (Median 1,53 %) (Tab. 5, S. 25). Die Verteilung zeigt Abbildung 3 (S. 28).

Die Hb F-Werte der Personen mit einer homozygoten ß-Thalassämie waren stark erhöht (55,2 %, 36,1 % und 45,7 %). Bei den Hb S/ß-thal-Patienten betrugen sie 1,7 %, 9,2 %, 8,7 % und 2,8 %. Zwischen den Hb A_2- und den Hb F-Werten der Personen des Genotyps Hb A/ß-thal gab es keine Korrelation. Weitere Ergebnisse der Patienten mit homozygoter Thalassämie und S/ß-Thalassämie sind in dem Abschnitt 4.2 beschrieben.

4.1.2 Häufigkeit der heterozygoten beta-Thalassämie bei den einzelnen Stämmen in Liberia

Die heterozygote ß-Thalassämie erreichte bei der Untersuchung in Liberia Frequenzen bis zu 12,9 %, das Minimum betrug 1,6 % (Tab. 6, S. 27). Die übrigen Thalassämiesyndrome traten nur sehr selten auf. Bei den Stämmen Kissi und Loma, die hauptsächlich im Nordwesten des Landes leben, fanden sich Hb A/ß-thal-Frequenzen von 1,6 % und 2,5 % (Abb. 4, S. 29). Die Gola und Vai im Westen hatten Werte von 10,2 % und 9,2 %. In Mittelliberia, bei den Gio, Mano, Kpelle und Bassa, fanden sich Frequenzen von 10,9 %, 9,1 %, 7,5 % und 12,0 %. Die Grebo, Krahn, Kru und Sapo im Südosten hatten Frequenzen zwischen 8,3 % und 12,9 %.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Häufigkeit der heterozygoten Sichelzellanämie bei den einzelnen Stämmen (Tab. 6, S. 27), so zeigt sich, daß solche mit hohen A/ß-thal-Frequenzen niedrige Hb AS-Frequenzen haben und umgekehrt (Abb. 5, S. 30). Es besteht eine statistisch signifikante negative Korrelation (Spearman Rangkorrelation: $p<0,05$).

Stamm	Anzahl der untersuchten Personen	Frequenz der Hämoglobingenotypen in %				
		AA	A/ß-thal	ß-thal/ß-thal	S/ß-thal	AS[1]
Bassa	184	81,0	12,0			7,1
Grebo	125	84,8	12,0			3,2
Kran	120	90,8	8,3			0,8
Kru	127	80,3	8,7			8,7
Sapo	132	84,8	12,9	0,8		0,8
Gio	119	84,9	10,9	0,8		2,5
Kpelle	159	76,1	7,5			14,5
Loma	121	75,2	2,5			19,8
Mano	121	85,1	9,1	0,8	0,8	2,5
Vai	109	68,8	9,2		1,8[2]	18,3
Gola	137	75,2	10,2			10,9
Kissi	124	66,1	1,6		0,8	29,0

Tab. 6: Frequenz verschiedener Hämoglobingenotypen bei 12 liberianischen Stämmen

1) Die Hb AS-Werte sind Teil einer Veröffentlichung von Bienzle et al. (1983 b)

2) Der Genotyp eines Patienten war nicht sicher klassifizierbar

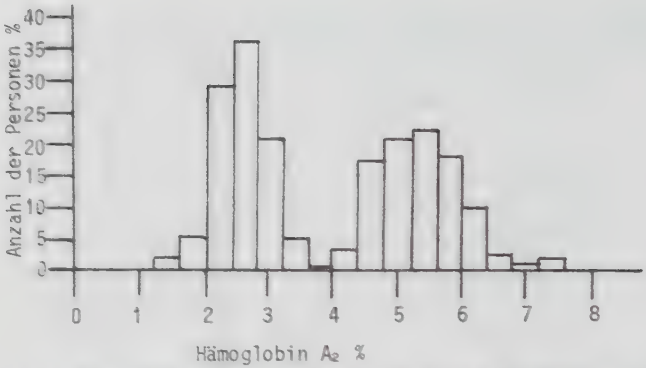


Abb. 2: Verteilung der Hb A_2-Werte von 1.254 Personen des Genotyps Hb AA und 140 Personen des Genotyps Hb A/β-thal

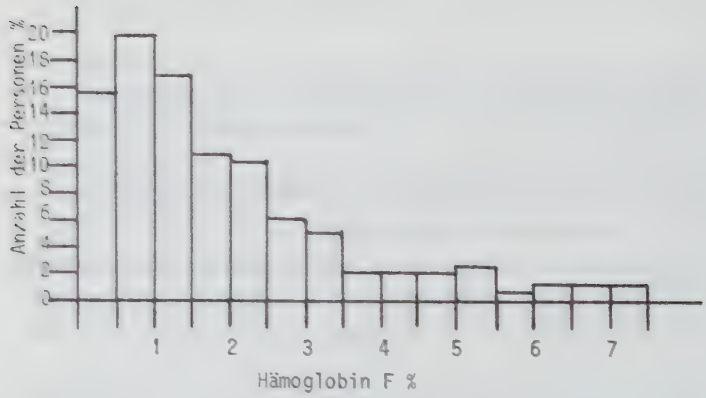


Abb. 3: Verteilung der Hb F-Werte von 140 Personen des Genotyps Hb A/β-thal

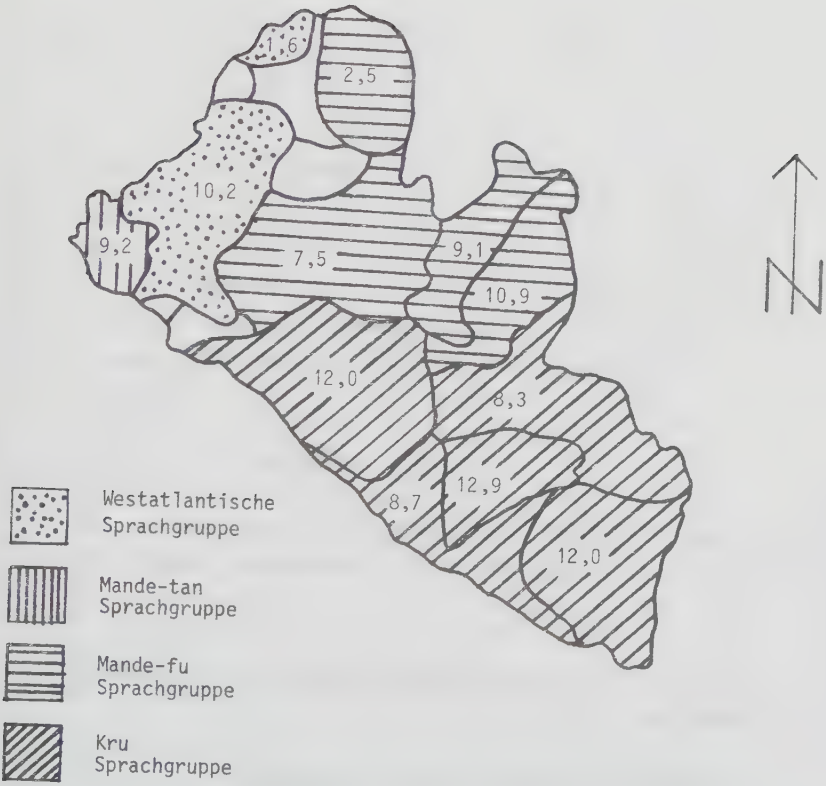


Abb. 4: Frequenz des Hb A/ß-thal Genotyps bei 12 liberianischen Stämmen

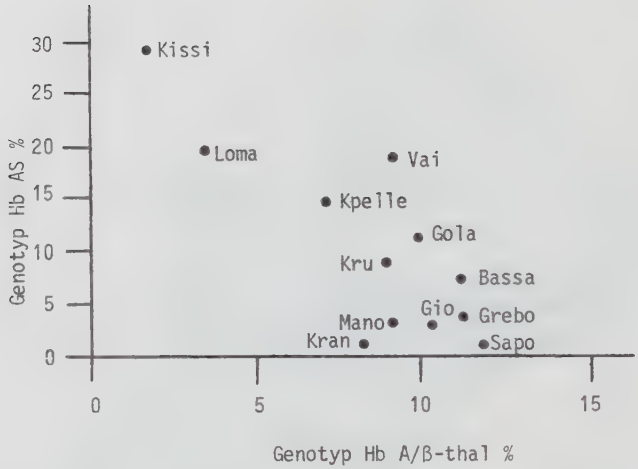


Abb. 5: Frequenz des Hb A/ß-thal Genotyps aufgetragen gegen die Frequenz des Hb AS Genotyps bei 12 liberianischen Stämmen

4.2 Resultate der klinischen, hämatologischen und genetischen Untersuchungen

4.2.1 Patienten mit Sichelzell / beta-Thalassämie

Bei Untersuchungen über das Krankheitsbild der S/β^+-Thalassämie in Liberia wurden 21 Personen dieses Genotyps ermittelt. Es handelte sich um 6 Frauen und 15 Männer. Sie kamen aus allen Teilen des Landes und gehörten zu verschiedenen Stämmen. Einige Genträger wurden zufällig im Rahmen der populationsgenetischen Untersuchung entdeckt. Andere waren Patienten der Ambulanz des Bong Mine Hospitals. Sie zeigten Symptome, die auf eine Sichelzellanämie oder S/ß-Thalassämie hinwiesen (Tab. 7, S. 31 und 32). Am häufigsten waren Anämie, Knochen- und Gelenkschmerzen, Hepato- und Splenomegalie. Nach Sicherung der Diagnose wurden alle erreichbaren Fa-

Pat.	Geschl.	Alter	Hb g%	Reti %	MCH pg	MCHC %	Fe[1] mikroMol/l
1	m	8	11,0	3	21	34	14,3
2	w	15	9,6	5	21	29	7,6
3	m	2	8,4	6	16	34	12,4
4	m	4	9,8	2	20	31	10,3
5	m	11	9,6	5	20	30	11,7
6	m	13	10,3	3	20	32	7,9
7	m	32	11,4	6	21	32	16,2
8	w	9	9,6	3	25	29	19,2
9	w	2	7,7	8	17	36	13,7
10	m	9	9,9	3	21	30	9,6
11	m	7	9,0	3	21	29	11,8
12	m	3	9,2	5	23	30	24,1
13 [2]	m	6	8,2	23	23	33	15,8
14	m	19	13,1	2	22	31	14,1
15	m	15	11,0	3	24	31	11,8
16	w	15	8,2	2	22	27	19,7
17	m	18	12,5	2	23	34	7,5
18	w	20	11,8	3	25	33	12,6
19	m	17	8,7	2	17	32	18,8
20	w	35	10,1	3	25	30	15,4
21	m	10	10,9	4	21	31	15,4

Tab. 7: Hämatologische und klinische Daten von 21 Patienten mit Sichelzell/β^+-Thalassämie.

1) Fe-Normalwerte: Männer 10,5 - 28,3 mikroMol/l
Frauen 6,6 - 26,3 mikroMol/l

2) Genotyp nicht sicher klassifizierbar.

Pat.	Knochen- und Gelenkschmerzen[1]	Hepato megalie	Spleno megalie	Röntgen Schädel [2]
1	+	-	-	-
2	+	-	-	-
3		+	+	
4		-	+	+
5	++	+	+	
6	+	-	-	
7	+	-	-	
8	+	-	-	-
9		-	+	
10	++	-	-	-
11	-	-	-	-
12		-	-	-
13 [3]	++	-	+	
14	+	-	-	
15	+	-	-	++
16	+	-	-	++
17	++	-	+	-
18	++	-	-	
19	+	+	+	
20	+	-	-	
21	++	+	+	

Forts. Tab. 7: Hämatologische und klinische Daten von 21 Patienten mit Sichelzell/β^+-Thalassämie

[1] Häufigkeit der Schmerzattacken: selten +, häufig ++

[2] Knochenveränderungen: leicht +, mittelgradig ++

[3] Genotyp nicht sicher klassifizierbar

milienmitglieder untersucht. In einigen Fällen wurden weitere Merkmalsträger gefunden.

Eine S/β^+-Thalassämie wurde vermutet, wenn bei der Mikrozonenelektrophorese eine Hb A- und eine Hb S-Bande auftrat, die letztere jedoch deutlich stärker ausgebildet war. Die Diagnose wurde durch die Quantifizierung der Hämoglobinfraktionen, mittels Mikrochromatographie und Alkalidenaturierung, und zusätzlich durch den Löslichkeitstest gesichert (Tab. 8, S. 34).

4.2.1.1 Klinische Befunde

Die Patienten waren im Alter zwischen 2 und 35 Jahren. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren sie nicht akut erkrankt. Keiner von ihnen zeigte die für eine Sichelzellkrise typischen Symptome. Bei der Erhebung der Anamnese gaben die Merkmalsträger am häufigsten Knochen-oder Gelenkschmerzen an. Die Schwere und Frequenz der Schmerzanfälle variierte bei den verschiedenen Personen. Sechs Patienten litten unter häufigen und schmerzhaften Attacken, bei 10 traten sie gelegentlich und mit unterschiedlicher Intensität auf. Ein einziger gab an, nie solche Beschwerden bemerkt zu haben. Die übrigen 4 Patienten waren zu jung, um genaue Antworten geben zu können.

Die körperliche Untersuchung ergab bei einigen Genträgern eine Milz- und bei anderen zusätzlich eine Lebervergrößerung. Vier Personen hatten lediglich eine Splenomegalie und vier weitere eine Hepatosplenomegalie. Bei 10 Patienten wurde eine Röntgenaufnahme des Schädels gemacht. Zwei Bilder zeigten eine starke Verdickung der Deckknochen der Schädelkalotte, bei einem anderen war die Verdickung der Diploe gut erkennbar, jedoch nicht erheblich (Prof. Dr. Kaufmann, Abteilung für pädiatrische Radiologie der Freien Universität Berlin).

4.2.1.2 Hämatologische Befunde

Der Normbereich für die Hämoglobinkonzentration differiert in verschiedenen Ländern. Er ist außer von den Faktoren Alter, Geschlecht und

Pat.	Hb S %	Hb A %	Hb A_2 %	Hb F	Stamm	verwandt mit	Vater	Mutter
1	58,8	26,8	5,5	8,9	Loma/Gio	2		A/ß-thal
2	56,4	25,1	5,1	13,4	Loma/Gio	1		A/ß-thal
3	56,7	33,7	4,0	5,6	Kpelle			AS
4	64,8	18,1	4,9	12,2	Loma			
5	65,6	27,6	6,3	0,5	Belleh/Loma	6	AS	A/ß-thal
6	67,6	24,3	6,4	1,7	Belleh/Loma	5	AS	A/ß-thal
7	69,2	25,6	4,5	0,7	Bassa	8, 9		
8	73,1	11,6	4,5	10,8	Bassa/Vai	7, 9	S/ß-thal	AS
9	71,5	18,4	4,0	6,1	Bassa/Vai	7, 8	S/ß-thal	AS
10	58,9	27,4	4,5	9,2	Vai	11, 12	AS	A/ß-thal
11	53,5	25,1	4,4	17,0	Vai	10, 12	AS	A/ß-thal
12	51,8	25,6	4,3	18,3	Vai	10, 11	AS	A/ß-thal
13[1)]	67,3	21,3	2,7	8,7	Vai			AS
14	68,0	24,9	5,1	2,0	Vai			
15	65,7	22,9	5,2	6,2	Mende		AS	A/ß-thal
16	63,0	30,2	5,6	1,2	Bassa			AS
17	59,9	25,1	4,3	10,7	Kpelle		A/ß-thal	
18	58,6	24,2	5,6	11,6	Mano		AS	A/ß-thal
19	67,8	23,5	5,0	3,7	Kpelle		A/ß-thal	AS
20	52,7	29,4	4,7	13,2	Kissi	21		A/ß-thal
21	53,9	37,3	6,0	2,8	Kissi	20	A/ß-thal	AS

Tab. 8: Hämoglobinanalyse und genetische Daten der 21 Patienten mit Sichelzell/$ß^+$-Thalassämie

1)Genotyp nicht sicher klassifizierbar

Schwangerschaft noch von den Umwelteinflüssen abhängig. Es existieren keine Angaben über den Normbereich bei Liberianern. Deshalb werden unsere Ergebnisse mit den Normwerten anderer westafrikanischer Länder verglichen. Dort beträgt der untere Grenzwert bei Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren 10,4 g%, bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren 11,0 g%, bei Männern über 14 Jahren 14,7 g% und bei nicht schwangeren Frauen über 14 Jahren 12,5 g% (Gilles,1981).

Die Hämoglobinwerte unserer Untersuchung lagen zwischen 7,7 g% und 13,1 g%. Sie korrelierten nicht mit der Höhe der Hb S-Werte. Zwanzig Patienten hatten eine Anämie. Bei einer Person war der Hb-Wert an der unteren Grenze des Normbereichs.

Die Patienten hatten eine leichte Retikulozytose; die Retikulozytenwerte lagen zwischen 2 % und 8 %. Die einzige Ausnahme bildete ein 6-jähriger Junge. Er hatte 23 % Retikulozyten. Die Werte des MCH waren sehr niedrig. Sie schwankten zwischen 16 pg und 25 pg (Median 21 pg), die des MCHC zwischen 27 % und 36 % (Median 31 %). Die hämatologischen Daten sind in Tabelle 7 (S. 31 und 32) zusammengestellt.

Im peripheren Blutausstrich zeigten die Erythrozyten eine geringfügige Hypochromie, Mikro-, Aniso- und Poikilozytose. Targetzellen traten vereinzelt auf. Sichelzellen waren nicht vorhanden. Das Ergebnis der Untersuchung des "Dicken Tropfens" und dünner Blutausstriche auf Malariaparasiten war bei allen Patienten negativ. Eisenmangel kam bei den untersuchten Personen selten vor. Bei 4 von ihnen lag der Serumeisenwert unterhalb des Normbereichs (Priv.-Doz. Dr. Tischendorf, Abteilung für Klinische Chemie, Tropeninstitut Hamburg).

4.2.1.3 Hämoglobinanalyse

Das Hämoglobinmuster der Patienten setzte sich aus Hb S, Hb A, Hb A_2 und Hb F zusammen. Hb S bildete die Hauptfraktion. Die Werte, ermittelt durch Mikrochromatographie, lagen zwischen 51,3 % und 73,1 % (Median 63,0 %). Hb A nahm Werte von 11,6 % bis 37,3 % an. Bei achtzehn Personen betrug der Hb A-Anteil über 20 %, bei 3 Patienten lag er darunter (Abb. 6, S. 36).

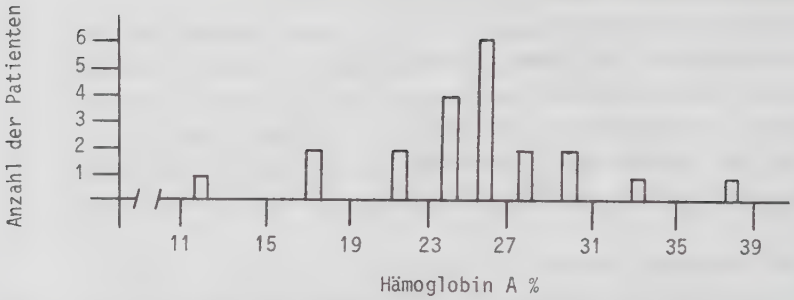


Abb. 6: Verteilung der Hb A-Werte bei 21 Patienten mit Sichelzell/beta^{+}-Thalassämie

Der Anteil des Hb A_2 schwankte zwischen 4,0 % und 6,4 % (Median 4,9 %); ein Wert (2,7 %) lag im Normbereich. Der Bereich für das Hb F umfaßte Werte von 0,5 % bis 18,3 %; der Median war 8,7 %. Zwischen den Hb A- und den Hb F-Werten bestand keine Korrelation (Abb. 7). Beim zytologischen Nachweis von Hb F zeigte sich in allen Fällen eine heterozelluläre Verteilung. Einen Überblick über das Hämoglobinmuster der einzelnen Patienten gibt Tabelle 8 (S. 34).

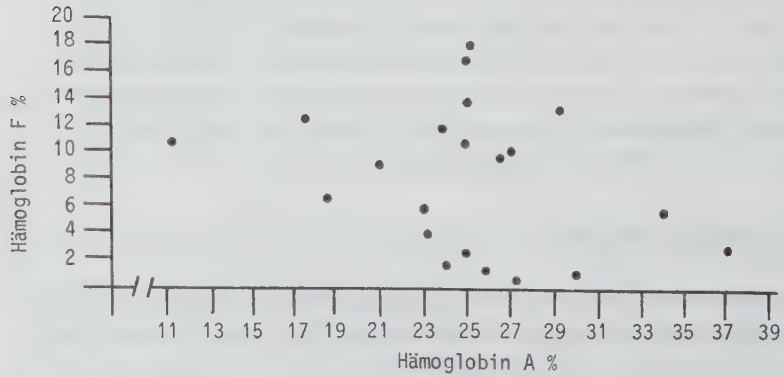


Abb. 7: Fehlende Korrelation zwischen den Hb A- und Hb F-Werten bei 21 Patienten mit Sichelzell/β^{+}-Thalassämie

Bei 3 Patienten war es möglich, die Globinkettensyntheserate im peripheren Blut zu bestimmen. Das Verhältnis non-α/α-Ketten war 0,77, 0,80 und 0,82 (Tab. 9). Im Gegensatz dazu lag der Wert von 18 Patienten des Genotyps Hb AA zwischen 0,91 und 1,06 mit einem Median von 0,97.

Pat.	Hb A	Kettensynthese %						
	%	γ	β^A	β^S	α	β^A/α	β/α	non-α/α
1	26,8	8,45	10,75	24,20	56,60	0,19	0,62	0,77
2	25,1	9,55	11,25	23,60	55,60	0,20	0,63	0,80
3	11,6	10,45	11,60	22,90	55,05	0,21	0,63	0,82

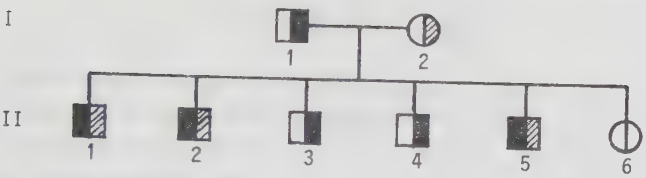
Tab. 9: Globinkettensynthese bei 3 Patienten mit Sichelzell / β^+-Thalassämie

4.2.1.4 Vererbung des Sichelzell- und des beta-Thalassämiegens

Es wurde sowohl das Hämoglobinmuster der Patienten als auch das der Verwandten analysiert. Bei den Eltern von 11 Patienten konnte das Hb S- und das β-thal-Gen nachgewiesen werden. In 7 weiteren Fällen wurde eines der beiden Gene ermittelt (Tab. 8, S. 34). Nur bei 3 Hb S/β-thal-Genträgern waren keine Angehörigen erreichbar. Patient 7 ist der Vater der Patienten 8 und 9. Er selbst leidet an einer S/β^+-Thalassämie.

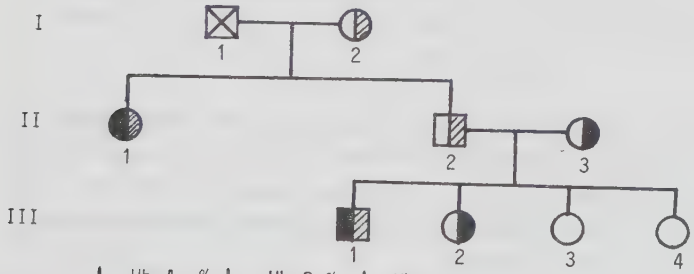
Bei den Patienten 10, 11, 12 und 20, 21 war es möglich, außer den Eltern weitere Familienmitglieder zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in Form eines Stammbaums festgehalten (Abb. 8, S. 39). In der Familie der Patienten 10, 11 und 12 konnten 2 Generationen untersucht werden. Der Vater der 3 Hb S/β^+-thal-Genträger war heterozygot für das Hb S-Gen und die Mutter war heterozygot für das β^+-thal Gen. Zwei Söhne hatten das Hb S-Gen geerbt. Eine Tochter war gesund. In der Familie des Patienten 21 hatte die Großmutter väterlicherseits das β^+-thal-Gen auf die Tante (Patientin 20) und den Vater des Probanden vererbt. Der Großvater war verstorben. Er muß

Hb S-Genträger gewesen sein, da die Tante den Genotyp Hb S/β^+-thal hatte. Die Mutter besaß den Genotyp Hb AS. Sie gab das Hb S-Gen an den Patienten und die Tochter weiter. Das ß-thal-Gen des Patienten stammt vom Vater.



	Hb A_2 %	Hb S %	Hb F %
I - 1	3,0	38,3	0,1
I - 2	4,8	-	0,5
II - 1 [1]	4,5	58,9	9,2
II - 2 [2]	4,4	53,5	17,0
II - 3	3,4	38,2	0,9
II - 4	3,3	32,6	1,8
II - 5 [3]	4,3	51,8	18,3
II - 6	2,3	-	0,1

[1] Patient 10
[2] Patient 11
[3] Patient 12



	Hb A_2 %	Hb S %	Hb F %
I - 2	4,7	-	1,8
II - 1 [1]	4,7	52,7	13,2
II - 2	4,5	-	1,5
II - 3	3,2	27,4	1,1
III - 1 [2]	6,0	53,9	2,8
III - 2	3,1	29,2	1,5

[1] Patient 20
[2] Patient 21

nicht untersucht | normal | tot | AS | A/ß-thal | S/ß-thal

Abb. 8: Zwei Stammbäume von Patienten mit Sichelzell/$ß^+$-Thalassämie

4.2.2 Patienten mit homozygoter beta-Thalassämie

Es wurden 9 Patienten mit einer homozygoten ß-Thalassämie untersucht. Die 5 weiblichen und 4 männlichen Genträger waren im Alter zwischen 3 und 40 Jahren. Sie wurden zum Teil bei der populationsgenetischen Studie oder im Bong Mine Hospital gefunden. Einige Patienten kamen routinemäßig oder aufgrund von Beschwerden wie zum Beispiel Anämie, Infektion, Störung der körperlichen Entwicklung in die Ambulanz des Krankenhauses, während andere stationär behandelt wurden. Die stark anämischen Patienten wurden zur Transfusionstherapie in das Krankenhaus aufgenommen.

4.2.2.1 Klinische Befunde

Alle Probanden wurden nach Häufigkeit und Schwere der Knochen- und Gelenkschmerzen gefragt. Vier hatten diese nie beobachtet, bei 2 traten sie gelegentlich und bei einem häufig auf (Tab. 10, S. 41). Zwei Kinder waren zu jung, um Auskunft geben zu können.

Bei der körperlichen Untersuchung hatten 7 Patienten eine Hepatosplenomegalie. Das Ausmaß der Vergrößerung differierte stark. Die beiden übrigen hatten eine leichte Hepatomegalie. Bei einem dieser Patienten war wegen der chronisch hämolytischen Anämie und der starken Milzvergrößerung eine Splenektomie vorgenommen worden.

In 5 Fällen war es möglich, eine Röntgenaufnahme des Schädels anzufertigen. Eine der Aufnahmen zeigte eine starke Verdickung der Corticalis; bei den 4 anderen war eine gut erkennbare, aber nicht erhebliche Verdikkung der Deckknochen zu sehen.

4.2.2.2 Hämatologische Befunde

In Tabelle 10 (S. 41) sind die Daten der homozygoten ß-Thalassämiegenträger aufgeführt. Die Hämoglobinwerte waren teilweise sehr niedrig. Das Minimum betrug 3,6 g% und das Maximum 10,2 g%, mit einem Median von 7,2 g%. Die Retikulozytenwerte waren meistens leicht erhöht. Sie betrugen zwischen 2 % und 8 %. Eine Ausnahme bildete Patient 1; bei ihm wurden

Pat.	Geschl.	Alter	Hb g%	Retikuloz. %	MCH pg	MCHC g%	Fe [1] µmol/l	Knochen- u. Gelenkschm. [2]	Hepato megalie	Spleno megalie	Röntgen Schädel [3]
1	m	16	6,1	43	30	31	10,2	++	+	+	
2	w	10	3,7	7	13	34	19,5	-	+	+	+
3	m	4	5,6	5	21	28			+	+	
4 [4]	w	14	8,6	3	28	31	20,7	+	+	+	+
5 [4]	w	14	9,6	2	22	31	16,5	+	+	+	+
6	m	15					12,2	-	+	+	+++
7	w	3	3,6	8	23	23	6,4		+	-	+
8	w	14	10,2	3	25	32	12,6	-	+	+	
9	m	40	8,3	6	15	32	41,7	-	+	OP	

Tab. 10: Hämatologische und klinische Daten von 9 Patienten mit homozygoter ß-Thalassämie

[1] Normbereich: Männer 10,5 - 28,3 µmol/l, Frauen 6,6 - 26,3 µmol/l

[2] Häufigkeit der Schmerzattacken: + selten, ++ häufig

[3] + geringe, ++ mittelgradige, +++ schwere Veränderungen

[4] Zwillinge

43 % Retikulozyten gefunden. Abweichungen des MCH von Normbereich traten häufig auf. Die Werte schwankten zwischen 13 pg und 30 pg (Median 22,5 pg). Das MCHC lag zwischen 23 g% und 34 g% (Median 31 g%).

Im Blutausstrich konnten verschiedene Veränderungen beobachtet werden. Die Erythrozyten waren hypochrom und zeigten eine Mikro-, Aniso- und Poikilozytose. Targetzellen wurden vermehrt gefunden.

Die Eisenwerte waren im Bereich zwischen 6,4 µmol/l und 41,7 µmol/l (Median 14,55 µmol/l). Zwei Werte lagen geringfügig unterhalb des Normalbereiches. Der älteste Patient der homozygoten ß-Thalassämiegenträger hatte als einziger einen stark erhöhten Eisenwert. Er betrug 41,7 µmol/l.

Bei Patient 6 fehlen einige hämatologische Daten, da die Bestimmungen nicht sofort durchgeführt werden konnten und der Patient für weitere Blutentnahmen nicht zur Verfügung stand.

4.2.2.3 Hämoglobinanalyse

Wurde bei der Elektrophorese eine breite Hb F- und Hb A-Bande gefunden, bestand der Verdacht, daß es sich um eine homozygote ß-Thalassämie handelte. Durch die quantitativen Bestimmungen der Hämoglobinfraktionen mittels Alkalidenaturierung und Mikrochromatographie wurde die Diagnose bestätigt. Die 9 Patienten hatten Hb A-Werte zwischen 39,3 % und 67,2 % (Median 53,2 %) (Tab. 11, S. 43). Die Hb A_2-Werte lagen zwischen 3,1 % und 8,4 % (Median 5,0 %). Alle Hb F-Werte waren stark erhöht. Das Minimum betrug 24,4 % und das Maximum 55,2 % (Median 42,0 %). Die Verteilung des Hb F war in allen Ausstrichen heterozellulär.

4.2.2.4 Vererbung der beiden beta-Thalassämiegene

Zur zusätzlichen Sicherung der Diagnose wurde das Hämoglobinmuster der Familienangehörigen der Patienten bestimmt (Tab. 11, S. 43). In 3 Fällen besaßen sowohl die Mutter als auch der Vater das ß-Thalassämiegen. Bei

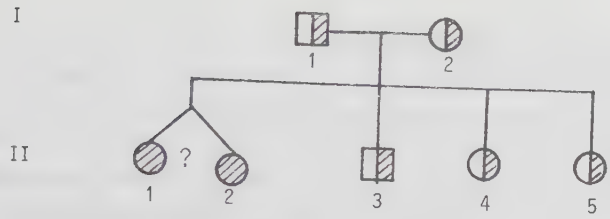
Pat.	Hb A %	Hb A_2 %	Hb F %	Stamm	verwandt mit	Vater	Mutter
1	39,3	5,5	55,2	Vai		A/ß-thal	A/ß-thal
2	67,2	8,4	24,4	Gio	3	AA*	A/ß-thal
3	57,5	6,4	36,1	Gio	2	AA*	A/ß-thal
4	50,3	4,5	45,2	Gola	5	A/ß-thal	A/ß-thal
5	54,7	5,0	40,3	Gola	4	A/ß-thal	A/ß-thal
6	53,6	4,4	42,0	Mano		A/ß-thal	
7	45,9	3,1	51,0	Kpelle		AA*	A/ß-thal
8	50,3	4,0	45,7	Bassa		AA*	
9	53,2	5,1	41,7	Bassa/Dei			

Tab. 11: Hämoglobinanalyse und genetische Daten von 9 Patienten mit homozygoter ß-Thalassämie

*) Vaterschaft nicht gesichert

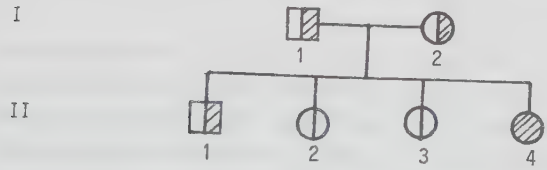
4 Patienten wies ein Elternteil eine heterozygote ß-Thalassämie auf. Die Eltern des ältesten Patienten waren verstorben; bei einem anderen war nur der angebliche Vater erreichbar, der jedoch den Genotyp Hb AA hatte. In den 4 Fällen, in denen die Väter den Genotyp Hb AA hatten, war es zweifelhaft, ob es sich um die tatsächlichen Väter handelte. Es bestand keine Möglichkeit, die Vaterschaft nachzuweisen.

Die Vererbung der ß-thal-Gene von den Eltern auf mehrere Kinder konnte bei den Patienten 4, 5 und 7 dargestellt werden (Abb. 9, S. 45). Es wurden 2 Stammbäume erstellt, die jeweils 2 Generationen umfaßten. Die Patienten 4 und 5 waren Zwillinge. Ob es sich um ein - oder zweieiige Zwillinge handelte, war nicht festzustellen. Ihre Eltern waren beide heterozygote ß-thal-Genträger. 3 Geschwister der Patienten hatten je ein Thalassämiegen geerbt. Auch die Eltern des Patienten 7 waren beide heterozygot für das ß-thal-Gen. 2 Geschwister besaßen den Genotyp Hb AA und der Bruder hatte den Typ Hb A/ß-thal.



	Hb A_2 %	Hb F %
I - 1	5,3	3,7
I - 2	6,0	2,3
II - 1*	4,5	45,2
II - 2*	5,0	40,3
II - 3	5,7	0,9
II - 4	5,3	1,1
II - 5	5,4	2,9

*) Patienten 4 und 5



	Hb A_2 %	Hb F %
I - 1	5,6	0,8
I - 2	5,3	0,3
II - 1	4,7	0,7
II - 2	2,7	0,2
II - 3	2,4	0,7
II - 4*	3,1	51,0

*) Patient 7

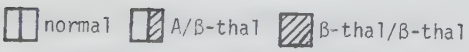


Abb. 9: Zwei Stammbäume von Patienten mit homozygoter ß-Thalassämie

5. Diskussion

5.1 Diskussion der populationsgenetischen Untersuchungsergebnisse

Das ß-Thalassämiegen ist in vielen Ländern der Erde verbreitet. Während es im Mittelmeerraum hohe Frequenzen erreicht, wird es bei Schwarzen in den USA und auf den westindischen Inseln relativ selten gefunden. Auch in Afrika, südlich der Sahara, bleibt die Genfrequenz in den meisten Regionen gering. Lediglich Liberia und die angrenzenden Gebiete bilden eine Ausnahme. Veröffentlichungen verschiedener Autoren und unsere Untersuchungen zeigen, daß die Verbreitung des ß-Thalassämiegens in Liberia besondere Merkmale aufweist; diese soll im Verlauf der Diskussion dargestellt werden.

5.1.1 Zuverlässigkeit der Metnoden zur Bestimmung der Probanden mit heterozygoter beta-Thalassämie

Verschiedene Methoden erlauben die Unterscheidung zwischen Hb A/ß-thal- und Hb AA-Genträgern. Jedoch variiert die Rate der Fehlklassifikationen erheblich. In einer Literaturstudie verglich Rowley (1976) die gängigen Untersuchungsmethoden. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Familienuntersuchungen am zuverlässigsten sind. Sie können aber nur in einer begrenzten Zahl der Fälle durchgeführt werden. Wird nachgewiesen, daß der Proband ein Nachkomme eines homozygoten Genträgers oder ein Elternteil eines homozygoten Nachkommen ist, so ist die Diagnose gesichert. An zweiter Stelle steht die Messung der Globinkettensyntheseraten. Diese Untersuchung kann jedoch nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden. Beide Methoden kommen für eine populationsgenetische Studie nicht in Frage.

Die nächstzuverlässige Methode ist die Bestimmung der Hb A_2-Werte mittels Säulenchromatographie. Die Celluloseacetatelektrophorese ist weniger genau, selbst wenn die Quantifizierung des Hb A_2-Anteils durch Elution und nicht durch Densitometrie erfolgt.

Weitere Verfahren zur Diagnose der heterozygoten ß-Thalassämie sind die Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten, die Untersuchung

der Erythrozytenmorphologie und die Bestimmung des MCH oder MCV. Ihre Zuverlässigkeit ist jedoch geringer als die der zuvor genannten Methoden.

In der vorliegenden Untersuchung basierte die Erkennung der heterozygoten Genträger auf dem Nachweis einer Erhöhung der Hb A_2-Werte mittels Säulenchromatographie. Die Zusammenhänge erkannten Kunkel et al. (1957). Die Autoren stellten fest, daß sich Personen des Genotyps Hb A/ß-thal von denen des Typs Hb AA durch einen erhöhten Hb A_2-Wert unterscheiden. Die Ergebnisse der Hb A_2-Quantifizierung unserer Untersuchung zeigen, daß sich die Werte der Probanden mit Hb AA und der mit Hb A/ß-thal nicht überlappen. Lagen Hb A_2-Werte im Grenzbereich, so wurden Kontrollbestimmungen durchgeführt. Es zeigte sich in allen Fällen, daß eine eindeutige Zuordnung möglich war. Alle Werte, die über 4,0 % lagen, wurden als Beweis für eine heterozygote ß-Thalassämie angesehen.

In mehreren Veröffentlichungen wurde die Beeinflussung der Hb A_2-Werte diskutiert. Dabei wurden genetische Faktoren und Umwelteinflüsse berücksichtigt. Diese können sowohl eine Erniedrigung als auch eine Erhöhung der Werte verursachen. Mögliche Ursachen der Erhöhung der Hb A_2-Werte sind die Malaria (Arends,1967; Lie Injo et al.,1971; Isaacs,1972), Erkrankungen, die mit instabilen Hämoglobinen einhergehen (Weatherall und Clegg,1981), die megaloblastäre Anämie (Josephson et al.,1958), die Hepatitis A (Chastel et al.,1971) und die Schistosomiasis (van Ros et al., 1967). Normale oder erniedrigte Hb A_2-Werte, trotz heterozygoter ß-Thalassämie, treten bei Eisenmangel (Josephson et al.,1958; Chernoff,1960 ; Horton und Huisman,1965; Wasi et al.,1968; Steiner et al.,1971), δß-Thalassämie (Zuelzer et al.,1961) oder Personen mit einem "silent" ß-thal-Gen auf (Schwartz,1969). Bei einer heterozygoten "silent" ß-Thalassämie zeigen die Genträger außer einer erhöhten α/ß-Kettensyntheserate keine weiteren Manifestationen ("silent carrier").

Es stellt sich die Frage, ob die Erhöhung des Hb A_2-Wertes wirklich ein Indikator für die heterozygoten Genträger ist. In der Literatur ist vor allem der Einfluß der Malaria umstritten. Da Malaria in Liberia holoendemisch auftritt, ist die Klärung dieser Frage für die vorliegende Arbeit besonders wichtig. Arends (1967) wies als erster auf einen Zusammenhang

zwischen erhöhten Hb A_2-Werten und der Malaria hin. Seine Patienten waren mit Plasmodium vivax infiziert. Pl.vivax-Infektionen kommen in Liberia kaum vor, da Liberianer gegen diese Plasmodienart resistent sind (Bray,1958). Eine Erhöhung der Hb A_2-Werte durch Pl. vivax bei unserer Untersuchung ist damit ausgeschlossen. Bei der Untersuchung von Arends wurde der Eisenstatus der Probanden nicht geklärt. Möglicherweise trat in seiner Kontrollgruppe Eisenmangel häufiger auf als in der Gruppe der Personen, die mit Pl. vivax infiziert waren. Unterschiede in der Höhe der Hb A_2-Werte der beiden Gruppen könnten durch diesen Faktor entstanden sein. Lie Injo et al. (1971) untersuchten 42 Personen mit Malaria. Es handelte sich hauptsächlich um Pl. falciparum Infektionen; wenige waren zusätzlich mit Pl. vivax infiziert. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß der Mittelwert der Hb A_2-Bestimmungen bei den Infizierten signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Bei der Untersuchung blieb das Hämoglobinmuster unberücksichtigt. In der Region, aus der die Probanden stammten, ist jedoch die ß-Thalassämie verbreitet (Lie Injo,1959), wodurch die Erhöhung der Hb A_2-Werte bei mehreren Patienten erklärt werden könnte. Auch Isaacs (1972) fand in Nigeria bei Patienten mit Pl. falciparum erhöhte Hb A_2-Werte im Vergleich zu einer malariafreien Gruppe. Angaben über den Hämoglobin- und Eisenstatus der Untersuchten wurden nicht gemacht. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Esan et al. (1973), Willcox (1975) und Willcox et al. (1979). Esan et al. stellten in ihrer Untersuchung in Nigeria fest, daß Pl. falciparum Malaria keinen Einfluß auf die Höhe der Hb A_2-Werte hatte. Die Studie von Esan et al. umfaßte auch die Bestimmung des Eisenstatus'. Bei dem Vergleich zwischen der Malaria- und der Kontrollgruppe konnten sie keine Unterschiede in den Serumeisenkonzentrationen der beiden Gruppen feststellen. Willcox und Willcox et al. kamen bei ihren Untersuchungen in Nordliberia ebenfalls zu dem Ergebnis, daß Malariainfektionen die Hb A_2-Werte nicht veränderten. Bei der Interpretation ihrer Ergebnisse muß jedoch berücksichtigt werden, daß der Eisenstatus nicht kontrolliert wurde.

Erkrankungen, die mit der Synthese instabiler Hämoglobine einhergehen, können eine Erhöhung der Hb A_2-Werte auslösen (Weatherall und Clegg,1981). Über das Vorkommen instabiler Hämoglobine in Westafrika gibt es keine Berichte.

Josephson et al. (1958) fanden bei Patienten mit megaloblastärer Anämie erhöhte Hb A_2-Werte. Untersuchungen von Weatherall et al. (1971) konnten diesen Befund nicht bestätigen.

Zwei Infektionskrankheiten, die Hepatitis A (Chastel et al.,1971) und die Schistosomiasis (van Ros et al.,1967), wurden als weitere Ursachen für Hb A_2-Erhöhungen angegeben. Da über 90 % der liberianischen Bevölkerung bis zum fünften Lebensjahr bereits eine Hepatitis A hatten und Antikörper bildeten, scheidet diese Erkrankung als Ursache aus (Willcox et al.,1980). Der Einfluß der Schistosomiasis wurde bislang nicht durch weitere Untersuchungen bestätigt.

Unter bestimmten Bedingungen fällt der Hb A_2-Wert in den Normbereich, obwohl die Diagnose einer heterozygoten ß-Thalassämie gesichert ist. Dazu gehört der Eisenmangel, die δß-Thalassämie und der sogenannte "silent carrier" Status. Willcox et al. (1975; 1982) stellten fest, daß in Nordliberia alle Hb A/ß-Thalassämiegenträger, auch die anämischen, erhöhte Hb A_2- Werte hatten. Die Behandlung der anämischen Kinder führte zu keiner Veränderung der Hb A_2-Werte. In einer von der WHO veröffentlichten Studie (1972) wurde berichtet, daß Eisenmangel in den Entwicklungsländern hauptsächlich bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommt. Deshalb wurden bei unserer Studie nur ältere Kinder untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 14,3 Jahre. Das Erscheinungsbild der Probanden gab bei der Inspektion keinen Anhalt für eine Anämie oder andere Erkrankungen.

Möglicherweise sind einige δß-Thalassämiegenträger und "silent carrier" der heterozygoten ß-Thalassämie mit den angewandten Methoden nicht erkannt worden. Diese Thalassämiesyndrome treten jedoch bei afrikanischen Bevölkerungsgruppen selten auf. Eine wesentliche Verfälschung des Untersuchungsergebnisses durch Fehlklassifikation dieser Personen ist nicht zu erwarten. Zusammenfassend kann man feststellen, daß der Nachweis der heterozygoten ß-Thalassämiegenträger aufgrund erhöhter Hb A_2-Werte bei der vorliegenden Untersuchung in Liberia gerechtfertigt war.

Im Rahmen dieser populationsgenetischen Studie war es nicht möglich, zwischen heterozygoten $ß^0$-thal- und $ß^+$-thal-Genträgern zu unterscheiden.

Es gibt dafür bisher keine zuverlässige und einfache Methode. Millard et al. (1977) verglichen hämatologische Daten von ß°-thal- und ß⁺-thal-Patienten aus Jamaica. Das Hb, MCV und das MCH der ß°-thal-Heterozygoten war signifikant niedriger als in der anderen Gruppe. Eine Differenzierung der beiden Gentypen ist aber nur beim Vergleich großer Kollektive möglich. Die Untersuchung einzelner Patienten ist ungeeignet. Das gleiche gilt für die Unterscheidung aufgrund der α/ß-Kettensyntheserate. Pootrakul et al. (1976-1977) fanden mittels dieser Methode einen signifikanten Unterschied zwischen der ß°-thal- und der ß⁺-thal-Gruppe.

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, die Frequenz und die Verteilung des ß-Thalassämiegens zu bestimmen und diese Ergebnisse in Beziehung zur Malariahypothese zu setzen. Es wurde deshalb nur das Hämoglobinmuster der Probanden bestimmt und die einzelnen Hämoglobinfraktionen quantifiziert. Die Ermittlung weiterer Daten und ihre Auswertung hätte den Rahmen Arbeit überschritten. Die Diskussion der Hb F-Werte ist Gegenstand einer anderen Arbeit (Bienzle et al.,1983 b) und wird daher nicht geführt.

5.1.2 Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien

Es gibt nur wenige Untersuchungen über die Verteilung und Häufigkeit des ß-Thalassämiegens in Liberia. Sie beschränken sich auf bestimmte Regionen und Stämme. Umfangreichere Studien, bei denen alle Stämme zahlenmäßig repräsentativ vertreten waren, sind bisher nicht durchgeführt worden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, daß die ß-Thalassämie in Liberia weit verbreitet ist. Die Frequenz des Genotyps Hb A/ß-thal weist Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen auf. Stämme der Kru Sprachgruppe haben die höchsten Frequenzen (Sapo 12,9 %, Grebo und Bassa 12,0 %). Die niedrigsten Frequenzen finden sich bei den Kissi (1,6 %) und bei den Loma (2,5 %). Die übrigen Stämme des Landes weisen Frequenzen zwischen 7,5 % und 10,9 % auf. Die Verteilung zeigt ein Gefälle von Südosten nach Nordwesten.

Eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Sprachgruppen zu bestimmten Gen-

frequenzen ist nicht möglich. Die Sapo, die zur Kru Sprachgruppe gehören haben die höchste Genfrequenz in Liberia. Der niedrigste Wert in derselben Sprachgruppe liegt erheblich unter dem höchsten der Mande-fu Sprachgruppe. Die Genfrequenzen in der Westatlantischen Sprachgruppe sind ebenfalls unterschiedlich.

Beim Vergleich der Genfrequenzen muß bedacht werden, daß die Stämme aus mehreren Populationen bestehen können, die oft voneinander isoliert leben. Es ist möglich, daß innerhalb eines Stammes die Werte differieren. Die Angabe der Genfrequenz eines Stammes ist daher ein Durchschnittswert der Frequenzen in verschiedenen Populationen.

Die erste wichtige Untersuchung über die ß-Thalassämie in Liberia stammt von Olesen et al.(1959). Bei Hämoglobinanalysen von 98 Liberianern im mittleren Teil des Landes fanden sie 11,0 % heterozygote ß-Thalassämiegenträger. Sie folgerten daraus, daß das ß-Thalassämiegen in diesem Teil Westafrikas eine ungewöhnlich hohe Verbreitung erreicht. Neel et al.(1961) untersuchten 570 Blutproben. Die Autoren ordneten die Stämme den drei Regionen Nordwest-, Mittel- und Südostliberia zu. Die Studie ergab, daß bei den Stämmen im Nordwesten, zu denen die Loma und die Kpelle gezählt wurden, der Anteil der Hb A/ß-thal-Genträger 2,9 %, bei denen in Mittelliberia, die Bassa eingeschlossen, 2,1 % und bei denen im Südosten 0 % betrug. Die Autoren vermuteten deshalb, daß die Genfrequenz in den nordwestlichen und zentralen Gebieten des Landes höher ist als im Südosten. Die Stämme Loma, Kpelle und Bassa waren zahlenmäßig mit 144, 127 und 61 Personen am stärksten vertreten. Bei den übrigen lag die Zahl der Probanden, bis auf eine Ausnahme, unter 30. Diese Zahl ist für eine populationsgenetische Studie zu gering. Repräsentative Aussagen können nicht gemacht werden.

Bei einer neueren Untersuchung im Norden des Landes, in Yekepa und Umgebung, wurde bei den Stämmen der Kru Sprachgruppe die höchste Inzidenz heterozygoter Genträger gefunden (Willcox,1975). Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Befunden. Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Arbeiten gibt es bei den Angaben über die Loma, Kran, Kru, Gola und Vai. (Willcox,1975) wies ausdrücklich darauf hin, daß es sich bei den

untersuchten Personen häufig um Verwandte handelte, was zu einer zu hohen Schätzung der Frequenz geführt haben könnte. In seiner Arbeit war die Heterozygotenfrequenz der Loma, Kran und Kru erheblich höher als in unserer. Die Abweichung der Ergebnisse bei den 5 Stämmen ist wahrscheinlich zusätzlich durch die geringe Probandenzahl (12 - 57 Personen) bedingt.

Auch die Daten der Untersuchung von Willcox und Beckman aus Buchanan (1981) weisen darauf hin, daß die höchsten Frequenzen des ß-Thalassämiegens in der Kru Sprachgruppe vorkommen. Die Genfrequenzen der einzelnen Stämme stimmen weder mit denen von Willcox (1975) noch mit denen unserer Studie überein. Es handelt sich wiederum um die Stämme, bei denen weniger als 50 Hämoglobinanalysen durchgeführt wurden.

In den beiden Arbeiten von Willcox (1975) und Willcox und Beckman (1981) wurde nicht geklärt, nach welchen Gesichtspunkten die Bestimmung der Stammeszugehörigkeit der Probanden erfolgte. Ihre Untersuchungen wurden nur in wenigen Orten einer Region durchgeführt. Es ist wahrscheinlich, daß zum Beispiel Kru-Kinder, die im Mano-Gebiet untersucht wurden, eher Kru/Mano- als Kru/Kru-Nachkommen sind. Dies könnte zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben. Im Gegensatz dazu wurden die Blutproben für unsere Studie in allen Teilen Liberias, nach Möglichkeit in Orten, in denen die Bevölkerung überwiegend einem Stamm angehörte, abgenommen.

Es ist bekannt, daß auch das Sichelzellgen in Liberia weit verbreitet ist und hohe Frequenzen erreicht (Livingstone,1960). Ein Vergleich zwischen den Frequenzen der Hb AS- und Hb A/ß-thal-Genträger ist von populationsgenetischem Interesse.

Bei einer weiteren Untersuchung derselben Personengruppe wie der dieser Studie wurden von Bienzle et al. (1983 b) die Frequenz und die Verbreitung der anomalen Hämoglobine in Liberia bestimmt. Nach diesen Ergebnissen erreicht die Hb AS-Frequenz bei einigen Stämmen im Nordwesten die höchsten (bis zu 29,0 %) und im Südosten die niedrigsten Frequenzen (bis 0,8 %). Die Hb AS- und die Hb A/ß-thal-Frequenzen verhalten sich gegen-

läufig. In Gebieten mit hohem Vorkommen der heterozygoten Sichelzellanämie ist die heterozygote ß-Thalassämie selten und umgekehrt. Vergleicht man die Hb AS- und Hb A/ß-thal-Frequenzen der einzelnen Stämme, so ergibt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation.

5.1.3 Verbreitung des beta-Thalassämie- und des Sichelzellgens

Der Mechanismus der Entstehung und Verbreitung unterschiedlich hoher Frequenzen des Hb S- und des ß-Thalassämiegens in Westafrika ist nicht bekannt. Es gibt jedoch eine Reihe von Oberlegungen zu diesem Problem. Meist beschäftigen sie sich lediglich mit der Verbreitung des Sichelzellgens. Das liegt wahrscheinlich daran, daß man lange Zeit keine hohen Frequenzen des ß-thal-Gens südlich der Sahara vermutete. Die Frage der Interaktion beider Gene wurde bis vor kurzem in der Literatur kaum berücksichtigt.

Ein Gen, das bei einem homozygoten Genträger erhebliche Nachteile mit sich bringt, kann unter zwei Bedingungen hohe Frequenzen erreichen - entweder durch eine hohe Mutationsrate oder durch positive Selektion. Für eine hohe Mutationsrate gibt es in Liberia keinen Anhalt (Livingstone, 1961). Ein Selektionsvorteil der Heterozygoten bedeutet eine Verbesserung ihrer Lebens- und Fortpflanzungschance gegenüber der nicht betroffenen Bevölkerung. Das mutierte Gen kommt häufiger vor als allein durch Mutation zu erklären ist. Durch die höhere Lebenserwartung der Genträger steigt die Genfrequenz in einer Population mit dem Alter an.

Einen Hinweis auf positive Selektion des Thalassämiegens gibt es in Sardinien. Dort ist in Regionen, in denen Malaria früher endemisch war, die Frequenz des Thalassämiegens wesentlich höher als in den übrigen Gegenden (Ceppellini,1955). Auch Befunde von Willcox (1982) unterstützen die Malariahypothese für Hb A/ß-thal-Genträger. Er kam bei seiner Untersuchung im Norden Liberias, bei den Mano, zu dem Ergebnis, daß die Heterozygotenfrequenz in der Gruppe mit den älteren Probanden höher war als in der mit jüngeren. Zum anderen waren die Parasitendichten der Hb A/ß-thal-Genträger niedriger als bei Personen des Genotyps Hb AA (Willcox,1982). Die Resultate lassen aber nur bedingt Schlüsse zu, da Willcox etwa 2.000

Probanden untersucht hatte. Für eine populationsgenetische Erhebung, die Aussagen über altersabhängige Veränderungen erlaubt, reicht diese Zahl bei weitem nicht aus.

Ein Selektionsvorteil geht nicht immer mit hohen Genfrequenzen einher. Der Zeitraum, über den ein Gen existiert, das Vorhandensein anderer günstiger Mutationen und die Migrationsrate sind weitere Faktoren, die Einfluß nehmen (Livingstone,1961). Ein Maß für die Lebens- und Reproduktionsfähigkeit ist die biologische Fitness. Sie kann nur in Bezug auf eine bestimmte Umgebung angegeben werden. Unterschiedliche Umweltbedingungen verändern sie (Luzzatto,1975).

Es gibt unterschiedliche Schätzungen der biologischen Fitness der einzelnen Genotypen in Westafrika. Sie stimmen aber in ihrer Relation zueinander überein. Die Fitness normaler Personen wird mit 1,0 bezeichnet, bei Hb SS-Genträgern ist der Wert nahezu 0 und bei homozygoten Thalassämiegenträgern liegt er etwa bei 0,5. Hb AS-Genträger haben eine Fitness von etwa 1,2, bei Personen mit einer heterozygoten Thalassämie ist die Fitness geringer als bei Hb AS-Genträgern, sie liegt aber deutlich über der der Hb AA-Genträger (Livingstone, 1964; 1969). Dies bedeutet, daß das Hb S-Gen das Thalassämiegen im Laufe der Zeit weitgehend verdrängen wird, da Hb S-Heterozygote einen größeren Vorteil als Personen mit einer heterozygoten ß-Thalassämie besitzen (Livingstone,1964; 1976).

Das gemeinsame Vorkommen des Hb S- und ß-thal-Gens in einer Bevölkerung wirft die Frage auf, ob es zu einem Gleichgewicht kommen oder ob ein Gen das andere ersetzen wird. Die Stämme Liberias sind in unterschiedlichem Maß Einflüssen ihrer Nachbarn ausgesetzt. Das Kulturniveau der Stämme im Südosten des Landes liegt weit unter dem der angrenzenden Gebiete. Sie leben in einer der isoliertesten Regionen Westafrikas. Man geht davon aus, daß sie die ursprüngliche Bevölkerung dieses Teils von Liberia sind. Die Stämme werden als "paläonegrid" bezeichnet (Rucknagel und Neel,1961). Ihre geographische Isolation führte dazu, daß keine oder nur eine geringe Migration zwischen ihnen und den benachbarten Populationen vorhanden war. Deshalb fand keine Genvermischung statt (Livingstone,1958). In Abwesenheit anderer ß-Hämoglobinvarianten konnte die ß-Thalassämie bei einigen Stäm-

men im Südosten Liberias hohe Frequenzen erreichen. Mit der besseren Zugänglichkeit dieser Region wird sich das Hb S-Gen immer weiter verbreiten und das Thalassämiegen zurückdrängen (Livingstone,1967).

Die Frequenzen des Sichelzellgens sind bei den Stämmen der Kissi und Loma am höchsten, während die des ß-thal-Gens dort sehr niedrig sind. Umgekehrt verhält sich die Situation bei den Gio und Mano. Das Gebiet der Kpelle liegt zwischen dem der Kissi und Loma und dem der Gio und Mano. Obwohl die 3 Stämme Kpelle, Gio und Mano zu einer Sprachgruppe gehören, ist die Hb S-Genfrequenz der Kpelle, im Gegensatz zu der der anderen beiden Stämme sehr hoch. Wahrscheinlich ging die Migration des Hb S-Gens nicht von einer Region aus. Die Verbreitung weist eher darauf hin, daß es Liberia vom Nordwesten und vom Norden des mittleren Teils des Landes aus erreichte (Livingstone,1958). Zwei Migrationswege würden die unterschiedlichen Frequenzen der Gio, Mano und Kpelle erklären. Da Malaria im ganzen Land endemisch ist (Young und Johnson,1949; Livingstone,1967), scheidet unterschiedlich starker Selektionsdruck als Ursache aus. In Gebieten mit niedrigen Hb S-Genfrequenzen wird sich das Hb S-Gen aufgrund seines größeren Heterozygotenvorteils vermutlich weiter verbreiten, bis es das Thalassämiegen weitgehend ersetzt hat (Livingstone,1958).

5.2 Diskussion der klinischen, hämatologischen und genetischen Untersuchungsergebnisse

5.2.1 Patienten mit Sichelzell/beta$^+$-Thalassämie

Heterozygotie, sowohl für das Sichelzell- als auch für das ß-Thalassämiegen, führt zur S/ß-Thalassämie. Dieses Syndrom wurde erstmals von Silvestroni und Bianco (1946) in Italien beobachtet. Seitdem wurde es in mehreren Gebieten bei verschiedenen ethnischen Gruppen gefunden. S/ß-Thalassämie bei amerikanischen Schwarzen wurde von Singer et al.(1955), Monti et al. (1964), Weatherall (1964) und Pearson (1969) beschrieben und in Jamaica, bei Personengruppen afrikanischer Herkunft, von Went und McIver (1958) und Serjeant et al. (1973).

In Nigeria entdeckten Watson-Williams(1965) und Esan(1970) wenige Personen dieses Genotyps. Cabannes et al.(1972) fanden während mehrerer populationsgenetischer Studien in der Elfenbeinküste über 100 Merkmalsträger und Willcox(1975) und Willcox und Beckman(1981) berichteten über 5 liberianische Probanden mit einer S/ß-Thalassämie. Die Veröffentlichungen geben jedoch kein klares Bild dieser Erkrankung. Entweder wurden zu wenig Patienten untersucht oder die klinischen und hämatologischen Daten wurden nicht genug berücksichtigt oder gar nicht erhoben.

Wie unsere Studie zeigt, sind in Liberia zahlreiche Personen des Genotyps Hb S/ß-thal zu erwarten. Dennoch existieren keine detaillierten Berichte darüber. Möglicherweise sind Patienten bei Untersuchungen nicht entdeckt worden, da die Erkrankung fast symptomlos verlaufen kann. Andererseits können schwere Verlaufsformen mit Knochen- und Gelenkschmerzen, ohne Analyse des Hämoglobinmusters der Patienten, als homozygote Sichelzellanämie fehldiagnostiziert werden.

5.2.1.1 Zusammensetzung des Hämoglobinmusters

Die S/ß-Thalassämie stellt keine einheitliche Erkrankung dar, sondern zeigt stark unterschiedliche hämatologische und klinische Erscheinungsbilder. Sie werden wahrscheinlich durch verschiedene ß-thal-Gene hervorgerufen. Trotz vieler Unklarheiten über die genetischen Zusammenhänge kann man 2 große Gruppen unterscheiden: Hb S/ß-thal-Genträger, die Hämoglobin A synthetisieren (S/$ß^{+}$-thal) und solche, bei denen die Produktion ausbleibt (S/$ß^{0}$-thal).

Weatherall(1964) unterschied beim Hb A-Typ zwischen Genträgern mit etwa 5 % und mit 20 - 30 % Hämoglobin A. Serjeant et al.(1973) fanden bei ihrer Studie über 39 Hb S/$ß^{+}$-thal-Patienten 2 Gruppen mit Werten von 10 - 14 % und 18 - 30 % Hb A. Die Hb A-Werte der Patienten lagen bei unserer Untersuchung, bis auf eine Ausnahme, über 18 %. Nach der Einteilung von Serjeant et al.(1973) gehören diese Genträger somit zur Gruppe der Hb A-Typen mit hohen Werten. Ein 9-jähriges Mädchen hatte 11,6 % Hb A. Im Gegensatz dazu hatten ihr Vater (Patient 7) und ihre

Schwester (Patient9), die beide selber Hb S/β^+-thal-Patienten waren, Hb A-Fraktionen von 25,6 % und 18,4 %. Monti et al.(1964) und Pearson (1969) untersuchten jeweils 7 bzw. 6 Afroamerikaner des Genotyps Hb S/β^+-thal. Nur bei einem Patienten lag der Hb A-Wert unter 18,0 %.

Bei den Hb F-Werten zeigte sich eine breite Streuung. Sie lagen zwischen 0,5 % und 18,3 % (Median 8,7 %). Zur Höhe der Hb A-Fraktion bestand keine Korrelation. In der Regel beträgt der Hb F-Anteil bei Schwarzen des Genotyps Hb S/β^+-thal nicht mehr als 10 %(Weatherall und Clegg, 1981). Eine Erhöhung des Hb F kann ohne ersichtliche Ursache auftreten oder durch gleichzeitige Heterozygotie für die hereditäre Hb F-Persistenz(HPFH) bedingt sein. Man unterscheidet panzelluläre und heterozelluläre Formen der HPFH. Bei der panzellulären HPFH ist das Hb F gleichmäßig in allen Erythrozyten verteilt, während es bei der heterozellulären Form nicht in allen Zellen vorkommt.

Bei unserer Untersuchung wiesen 8 Patienten Hb F-Werte über 10 % auf. Das Hb F war immer heterozellulär verteilt. Es ist möglich, daß diese Personen gleichzeitig heterozygot für die heterozelluläre HPFH sind. Eine Abklärung kann nur durch Familienuntersuchungen erfolgen. Für den Hb F-Anteil gibt es bei den einzelnen Genotypen keinen festen Normbereich. Gewöhnlich liegt der Hb-Wert der Hb AS-Genträger nicht über 2,0 % und der der Hb A/ß-thal-Genträger nicht über 4,0 - 5,0 %(Weatherall und Clegg, 1981). Die Werte der Personen des Genotyps Hb AA sind bis 1,0 % normal. Bei den Patienten 10, 11 und 12 konnten fünf weitere Familienmitglieder untersucht werden. Es zeigte sich, daß die Hb F-Anteile beider Elternteile weniger als 1,0 % betrugen. Der Hb F-Wert eines Bruders, der den Genotyp Hb AS hatte, war 1,8 %. Auch in der Familie der Patienten 20 und 21 entsprachen die Hb F-Werte dem Normbereich für die verschiedenen Genotypen (s. Kap. 4.2.1.4). Ein HPFH-Gen ist in keiner der beiden Familien nachweisbar.

Normalerweise findet man bei Hb S/ß-thal-Genträgern eine Erhöhung der Hb A_2-Werte. Ausnahmen können Patienten mit hohen Hb F-Werten, wie bei der HPFH(Wood et al.,1977), oder mit einem sogenannten "silent" ß-Thalassämiegen bilden. Personen, die heterozygot für dieses Gen sind, sind ent-

weder klinisch und hämatologisch unauffällig oder zeigen nur geringe Krankheitserscheinungen. Eine sichere Erkennung dieser Genträger kann nur durch die Bestimmung der non α/α -Globinkettensyntheserate erfolgen.

Bei unserer Untersuchung lag der Wert eines Patienten (13) auch nach mehrmaligen Kontrollen im Normbereich (Hb A_2 2,7 %). Das fetale Hämoglobin betrug nur 8,7 %. Somit ist ausgeschlossen, daß der Patient eine S/β^+-Thalassämie und zusätzlich eine HPFH hatte. Eventuell handelte es sich um eine S/"silent" ß-Thalassämie. Da die non α/α -Kettensyntheserate nicht bestimmt und keine Familienuntersuchung durchgeführt werden konnte, war es nicht möglich, den Genotyp zu analysieren. Theoretisch hätte auch eine S/(δß)$^+$-Thalassämie normale Hb A_2-Werte zur Folge. Bei der δß-Thalassämie handelt es sich jedoch meistens um eine Deletion der δ- und ß-Region, so daß die ß-Kettensynthese, und damit die Hb A-Produktion, völlig unterdrückt wird. Bis jetzt wurde in der Literatur über keinen Fall einer S/(δß)$^+$-Thalassämie berichtet (Weatherall und Clegg,1981).

Die Hb S-Werte lagen bei allen S/β^+-Thalassämiegenträgern über 50 % (Median 63 %). Dieser hohe Anteil ist für die S/ß-Thalassämie charakteristisch. Die Ursache ist ungeklärt.

Hb S/β^+-thal und Hb AS sind zwei Hämoglobinmuster, deren elektrophoretische Banden die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit aufweisen. Ein grobes Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Mustern ist die Stärke der Banden. Bei der S/β^+-Thalassämie ist die Hb S-Bande kräftiger als die Hb A-Bande ausgebildet; bei der heterozygoten Sichelzellanämie verhält es sich umgekehrt. Die Quantifizierung der Hb S- und der Hb A_2-Fraktion ermöglichte bei unserer Untersuchung eine sichere Differenzierung.

Bei 3 Patienten konnte eine Bestimmung der Globinkettensyntheserate durchgeführt werden. Es zeigte sich ein geringgradiges Ungleichgewicht zwischen den nonα- und α-Ketten. Auch Weatherall et al. (1969), Bank et al. (1973) und Gill und Schwartz (1973) untersuchten das Verhältnis der nonα-/α-Ketten bei Schwarzen des Genotyps Hb S/β^+-thal. Sie kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

5.2.1.2 Klinische, hämatologische Befunde und Krankheitsverlauf

Das Patientengut dieser Studie setzte sich aus Personen zusammen, die entweder während der populationsgenetischen Untersuchung oder im Bong Mine Hospital gefunden wurden. Dementsprechend wurden manche Patienten zufällig, andere aufgrund ihrer klinischen Symptome entdeckt. Knochen- und Gelenkschmerzen waren die Beschwerden, die am häufigsten angegeben wurden. Unsere Befunde stimmen mit denen von Serjeant(1973) überein. Seine Untersuchung in Jamaica ergab, daß 67 % der Hb S/β^+-thal-Genträger an Gelenkschmerzen litten. Es war das häufigste Symptom.

Viele Krankheitserscheinungen der S/ß-Thalassämie entstehen wie bei der Sichelzellanämie durch Sichelzellbildung der Erythrozyten. Störungen der Mikrozirkulation, Infarkte und somit Schmerzen sind die Folge. Einige Patienten gaben an, daß die Schmerzanfälle in der Regenzeit oder anderen Schlechtwetterperioden vermehrt auftraten. Die Zusammenhänge sind noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet, daß Infektionen, die häufiger in der kalten Jahreszeit auftreten, die Sichelzellbildung fördern(Bunn et al.,1977).

Körperliche Zeichen einer chronisch hämolytischen Anämie waren selten. Acht unserer Merkmalsträger wiesen eine Splenomegalie auf, die Hälfte zusätzlich eine Hepatomegalie. Eine Verdickung der Schädelknochen, wie sie bei chronisch gesteigerter Hämatopoese beobachtet wird, wurde bei 3 der 10 Röntgenaufnahmen gefunden.

Bis auf eine Ausnahme hatten alle Patienten eine Anämie. Selbst unter Berücksichtigung des Alters und der für diese Region typischen Werte war das Hämoglobin noch deutlich erniedrigt(Gilles,1981). Eisenmangel konnte als Ursache ausgeschlossen werden. Dieser trat nur bei 3 Personen auf. Inwieweit jedoch Malariainfektionen und Folsäuremangel eine Rolle spielen, ist schwer einzuschätzen. Zwar wurden bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung Malariaparasiten nachgewiesen, vorausgegangene Infektionen könnten aber noch Einfluß auf das Ergebnis gehabt haben.

Das MCH war bei allen Hb S/β^+-thal-Genträgern erniedrigt. Im peripheren Blutausstrich zeigten sich morphologische Veränderungen wie leichte Hypochromie, Mikro-, Aniso- und Poikilozytose. Die Befunde entsprechen den bekannten Veränderungen bei einer Thalassämie. Das MCHC war bei 12 Personen unterhalb des Normbereichs. Bis auf eine Ausnahme hatten die Patienten nur eine geringe Retikulozytose. Die geringen Retikulozytenwerte sprechen gegen einen schweren hämolytischen Prozeß.

Die klinischen und hämatologischen Befunde standen in keinem Zusammenhang mit der Höhe der Hb A, Hb F- oder Hb A_2-Werte. Auch zwischen den Werten der einzelnen Hämoglobintypen fanden sich keine Korrelationen.

In der Literatur werden Krankheitsverläufe der Hb S/ß-Thalassämiepatienten beschrieben, die von schweren Formen, die denen einer Sichelzellanämie ähneln, bis zu fast symptomfreien Verläufen reichen. Versuche, dem Hb A- und non Hb A-Typ verschiedene Formen zuzuordnen, führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Monti et al.(1964) konnten bei einer Untersuchung keine Unterschiede im Verlauf bei 7 Hb S/β^+-thal- und 4 Hb S/β°-thal-Genträgern feststellen. Auch Pearson(1969), der 6 Kinder des Hb A- und 8 Kinder des non Hb A-Typs untersucht hatte, kam zu diesem Schluß. Er stellte lediglich eine Differenz bei den Hämatokritwerten fest.

Im Gegensatz dazu berichtet Weatherall(1964), daß der Krankheitsverlauf bei 3 Hb S/β°-thal-Patienten wesentlich schwerer war als der der 13 Hb S/β^+-thal-Patienten. Serjeant et al.(1973) führten umfangreichere Untersuchungen bei 39 Personen des Hb A- und 17 des non Hb A-Typs durch. Sie fanden bei den Hb S/β^+-thal-Genträgern einen eindeutig milderen Verlauf. Möglicherweise war die Zahl der untersuchten Personen bei Monti et al.(1964) und Pearson(1969) zu gering, um Unterschiede zwischen dem Hb A- und non Hb A-Typ festzustellen. Bei unserer Untersuchung zeigten sich unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe. Insgesamt betrachtet waren sie jedoch relativ mild.

5.2.1.3 Analyse des Erbgangs

Die Vererbung der S/β^+-Thalassämie folgt einem Mendelschen Erbgang. Sowohl die Vererbung des Hb S-Gens als auch die des β^+-thal-Gens ist nicht geschlechtsgebunden. Aus dem Ergebnis der Hämoglobinanalyse und der daraus folgenden Bestimmung der Genotypen ergibt sich eine kodominante Vererbung beider Gene (Weatherall und Clegg,1981).

Wie in den vorangegangenen Abschnitten ausgeführt wurde, sind die klinischen Verlaufsformen der S/ß-Thalassämie wahrscheinlich zum Teil genetisch fixiert. Die Prognose ist jedoch nicht nur von der Art des Thalassämiegens abhängig. Auch das Klima und die sozio-ökonomischen Verhältnisse und zahlreiche andere Erkrankungen, denen die Patienten ausgesetzt sind, nehmen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf. Ein guter Ernährungszustand und optimale Betreuung können die Lebenserwartung des Patienten erheblich verlängern.

5.2.2 Patienten mit homozygoter beta-Thalassämie

Die genetischen Grundlagen der ß-Thalassämiesyndrome sind bisher nur teilweise geklärt. Man unterscheidet die β^0- und die β^+-Thalassämien. Innerhalb der β^+-Gruppe findet man große Unterschiede bei den klinischen und hämatologischen Befunden. Untersuchungen homozygoter ß-thal-Genträger, die Hb A synthetisierten zeigten zum Beispiel erhebliche Differenzen in der Ausprägung der Anämie (Heller et al.,1966; Crouch et al.,1970; Braverman et al.,1973; Friedman et al.,1973; Charache et al.,1974; Willcox et al.,1975). Auch Unterschiede in der Höhe der Hb A-Werte bei Hb S/β^+-thal-Patienten weisen auf die Heterogenität der β^+-Thalassämie hin (Serjeant et al.,1973) (s. Kap. 5.2.1.1).

Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß verschiedene Formen der β^+-Thalassämie existieren. Man teilt sie, aufgrund der Höhe der Hb A-Werte bei doppelt Heterozygoten für das β^+-thal-Gen und für das Gen einer ß-Kettenstrukturvariante (Hb S, Hb C, Hb F u.a.), in 3 Gruppen ein. Der Typ 1, 5 - 15 % Hb A, kommt hauptsächlich im Mittelmeerraum und Orient vor. Bei Homozygoten verursacht diese Form eine schwere

transfusionsabhängige Erkrankung. Der Typ 2 der β^+-Thalassämie, 20 - 30 % Hb A, verläuft leichter. Diese Form ist typisch für Schwarze afrikanischer Herkunft. Bei Typ 3 handelt es sich um die mildeste Form der β^+-Thalassämie, "silent" ß-Thalassämie. Oft findet sich bei heterozygoten Genträgern dieses Typs lediglich eine erhöhte α/ß-Kettensyntheserate (Weatherall und Clegg,1981).

Personen mit einer homozygoten ß-Thalassämie, die in der Lage sind, Hb A zu synthetisieren, können verschiedene Genotypen aufweisen. Es kommt sowohl eine β°-thal/β^+-thal- als auch eine β^+-thal/β^+-thal-Genkonstellation in Frage. Das β^+-Thalassämiegen gehört entweder zum Typ 1, 2 oder 3. Aus den zahlreichen Kombinationsmöglichkeiten ergeben sich unterschiedlich schwere Krankheitsverläufe. Es ist nicht möglich, jedem Genotyp einen bestimmten Verlauf zuzuordnen, da die Unterschiede, selbst bei gleichem Genotyp, zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen und sogar innerhalb der Gruppen groß sind. Die Analyse des jeweiligen Genotyps muß mit Hilfe von Familienuntersuchungen durchgeführt werden. Sie gelingt aber nur in solchen Fällen, in denen Verwandte doppelt heterozygot für ein ß-thal-Gen und ein Gen für ein ß-Kettenstrukturvariante sind.

Im klinischen Sprachgebrauch werden oft die Begriffe Thalassämia major, Thalassämia intermedia und Thalassämia minor verwandt. Sie beschreiben lediglich den Krankheitsverlauf. Ihnen liegt aber keine exakte Definition zugrunde, so daß die klinischen und hämatologischen Befunde von Patienten einer Form differieren können. Die Thalassämia major ist die schwerste Erkrankungsform. Man findet sie bei homozygoten β°-thal- und seltener auch bei β^+-thal-Genträgern. Sie tritt überwiegend im Mittelmeerraum auf. Die Patienten sind stets transfusionsabhängig. Im Gegensatz dazu beschreibt die Thalassämia minor die Verlaufsform der heterozygoten Genträger. Meist sind diese Personen nur leicht anämisch. Alle anderen Formen, die eine Mittelstellung zwischen der Thalassämia major und minor einnehmen, werden Thalassämia intermedia genannt. Man findet sie sehr häufig bei Schwarzen. Die Thalassämia intermedia korreliert nicht mit einem bestimmten Genotyp.

5.2.2.1 Zusammensetzung des Hämoglobinmusters

Unserer Studie über homozygote ß-Thalassämie in Liberia liegen die Ergebnisse von 9 ß-thal-Genträgern zugrunde. Die Personen wurden bei der populationsgenetischen Untersuchung oder im Bong Mine Hospital gefunden.

Der Hb A-Wert lag zwischen 39,3 % und 67,2 % (Median 53,2 %). Aus dem Anteil des Hb A kann man keinen eindeutigen Rückschluß auf den Typ des $ß^+$-thal-Gens ziehen. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß es sich um den Typ 2 handelte. Bei unserer Untersuchung über die S/$ß^+$-Thalassämie in Liberia hatten 18 der 21 Patienten das $ß^+$-thal-Gen Typ 2 geerbt.

Die Hb A_2-Werte sind bei ß-thal/ß-thal-Genträgern meistens erhöht. Sie können aber auch im Normbereich liegen. Im Gegensatz zur heterozygoten ß-Thalassämie besitzt der Hb A_2-Wert keinen diagnostischen Wert. Bis auf eine Ausnahme waren bei dieser Untersuchung alle Hb A_2-Werte erhöht. Der Median betrug 5,0 %.

Pathognomonisch für die homozygote ß-Thalassämie ist ein stark erhöhter Hb F-Wert. Zwischen 10 % und 90 % das Hämoglobins können dabei aus Hb F bestehen(Weatherall und Clegg,1981). Bei den 9 Patienten aus Liberia betrugen die Werte 24,4 % bis 55,2 %, mit einem Median von 42,0 %. Das Hb F war in allen Blutausstrichen heterozellulär verteilt. Unsere Befunde stimmen mit denen von Willcox et al.(1975) überein. Sie hatten in Liberia 19 Patienten mit einer homozygoten ß-Thalassämie untersucht. Der Median der Hb F-Werte betrug 42,1 %.

Bei transfundierten Patienten verändert sich das Hämoglobinmuster des peripheren Blutes. Durch Transfusionen wird die endogene Hämoglobinsynthese zurückgedrängt und die Syntheserate der einzelnen Hämoglobinfraktionen verändert. Selbst nach langen therapiefreien Intervallen machen sich die Auswirkungen noch bemerkbar(Weatherall und Clegg,1981). Drei Patienten, die an unserer Untersuchung teilnahmen, mußten mehrfach transfundiert werden (Patient 1, 2 und 7). Die Bestimmung der klinischen und hämatologischen Daten erfolgte bei ihnen jeweils vor Therapiebeginn.

Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch vorhergehende Transfusionen kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.2 Klinische und hämatologische Befunde

Der klinische Verlauf der homozygoten ß-thal-Genträger entsprach dem einer Thalassämia intermedia oder major. Einer der Patienten war 40 Jahre alt. Dies spricht für eine milde Erkrankungsform. Knochen- und Gelenkschmerzen, die häufig bei der Thalassämie vorkommen, wurden nur von 3 Jugendlichen angegeben. Alle Untersuchten hatten eine Hepato- und, bis auf 2 Ausnahmen, auch eine Splenomegalie. Die Röntgenaufnahme des Schädels eines 15-jährigen Jungen (Patient 6) zeigte eine erhebliche Verdickung der Corticalis. Ein "Bürstenschädel" war aber nicht nachweisbar. Auf den Röntgenbildern von 4 weiteren Patienten war nur eine geringe Verdickung der Deckknochen zu erkennen.

Auch die hämatologischen Ergebnisse standen in Einklang mit den Befunden, die bei einer homozygoten ß-Thalassämie erwartet werden. Die Hämoglobinwerte lagen zwischen 3,6 g% und 10,2 g% (Median 7,2 g%). Die Ursachen der Anämie liegen sowohl in einer Hämoglobinsynthesestörung als auch in einer vorzeitigen Zerstörung der Erythrozyten.

Vergleicht man unsere Werte mit denen anderer Autoren, findet man ähnliche Ergebnisse. Olesen et al.(1959) berichten von 2 liberianischen Patienten mit Hb-Werten von 11,2 g% und 8,6 g%. Bei einer anderen Untersuchung in Liberia (Willcox et al.,1975) wurden bei 19 homozygoten ß-thal-Genträgern Hb-Werte zwischen 4,4 g% und 14,0 g% gefunden. Die Bestimmung des Hämoglobins bei amerikanischen Schwarzen dieses Genotyps ergab Werte von 6,0 g% bis 11,3 g% (Charache et al.,1974).

Die Retikulozytenwerte waren geringgradig erhöht. Nur ein Patient hatte 43 % Retikulozyten. Das MCH war bei allen ß-thal-Genträgern stark erniedrigt. Der Median betrug 22,5 pg. Im Gegensatz dazu lag das MCHC bei fast allen Patienten wenig unterhalb des Normbereichs.

Zu den Folgen der homozygoten ß-Thalassämie gehört die Hämosiderose. Dabei stehen die Schäden von Herz, Leber und den endokrinen Organen im Vordergrund. Patienten mit einer transfusionsabhängigen Thalassämia major sterben häufig schon im zweiten Lebensjahrzehnt. Ein typischer Befund bei Patienten mit homozygoter ß-Thalassämie ist der erhöhte Serumeisenspiegel. Im Gegensatz dazu lag bei unserer Untersuchung nur ein Wert oberhalb des Normbereichs. Die Ursache könnte in einer Eisenmangelernährung bestehen. Die Bestimmung der Eisenbindungskapazität und des Ferritins war nicht möglich.

5.2.2.3 Analyse des Erbgangs

Die homozygote ß-Thalassämie wird autosomal nach einem Mendelschen Erbgang vererbt. Die Kinder erben jeweils ein ß-thal-Gen von der Mutter und eines vom Vater. Hämoglobinanalysen bei heterozygoten Genträgern zeigen, daß es sich dabei um eine kodominante Vererbung handelt (Weatherall und Clegg,1981).

Die angeblichen Väter der Patienten 2, 3, 7 und 8 hatten den Genotyp Hb AA. Es ist unmöglich, daß es sich hierbei um die leiblichen Väter handelt. In Liberia ist die Polygamie jedoch weit verbreitet und dies ist sehr wahrscheinlich die Erklärung für die nicht schlüssigen Befunde. Vaterschaftsnachweise konnten nicht durchgeführt werden.

5.2.2.4 Mögliche Ursachen des milden Krankheitsverlaufs

Der Krankheitsverlauf der 9 Personen mit einer homozygoten ß-Thalassämie entsprach in den meisten Fällen einer Thalassämia intermedia, jedoch bei einigen Patienten auch einer Thalassämia major. Insgesamt war der Verlauf milder als er bei Kranken beschrieben wurde, die aus dem Mittelmeerraum stammen. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren (Heller et al., 1966; Braverman et al.,1973; Charache et al.,1974; Willcox et al.,1975), die Schwarze mit einer homozygoten ß-Thalassämie in Amerika oder Liberia untersucht hatten.

Es gibt zwei Möglichkeiten, diesen Unterschied zu erklären. Die Erkrankungsschwere homozygoter ß-thal-Genträger kann durch Interaktion

anderer Gene beeinflußt werden. Beispielsweise vermindert das α-Thalassämiegen bei der ß-Thalassämie das Ungleichgewicht zwischen den α- und ß-Ketten (Kan und Nathan,1970). Das hat zur Folge, daß weniger Innenkörper gebildet werden. Dadurch ist die ineffektive Erythropoese und die Hämolyse weniger stark ausgeprägt. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, daß das α-thal-Gen für die milde Form der homozygoten ß-Thalassämie verantwortlich ist. Willcox et al. (1975) berichteten über eine Familie, in der 7 Geschwister eine milde homozygote ß-Thalassämie hatten. Wenn die α-Thalassämie tatsächlich für den leichten Verlauf verantwortlich gewesen wäre, hätten alle Geschwister sowohl 2 ß-thal-Gene als auch das α-thal-Gen erben müssen. Als zweite Möglichkeit wird angenommen, daß die unterschiedlichen Formen im Mittelmeerraum und bei Schwarzen durch verschiedene ß-Thalassämiegene bedingt sind (Weatherall und Clegg, 1981). Es existieren bislang keine Befunde, die diese Hypothese bestätigen. Jedoch gilt diese Annahme zur Zeit als die wahrscheinlichste Erklärung für die verschiedenartige Ausprägung der Erkrankung.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit berichtet über die Ergebnisse von 2 Studien, die sich mit der Häufigkeit und dem Krankheitsverlauf der ß-Thalassämiesyndrome in Liberia befaßten. Es handelte sich um eine populationsgenetische Untersuchung und eine klinische, hämatologische und genetische Untersuchung über die S/$ß^+$-Thalassämie und die homozygote ß-Thalassämie.

1. Im Rahmen der populationsgenetischen Studie wurde das Hämoglobinmuster von 1.578 Schülern und Lehrern der 12 größten liberianischen Stämme untersucht. Die Untersuchung führte zu folgenden Resultaten:

   - Heterozygote ß-Thalassämiegenträger wiesen einen erhöhten Hb A_2-Anteil auf. Die Hb A_2-Werte wurden durch Mikrochromatographie mit Glycin-KCN-Puffer ermittelt. Bei unserer Untersuchung gab es keine Hinweise dafür, daß Umweltfaktoren die Höhe der Hb A_2-Werte beein-

flußten.

- 8,9 % der Bevölkerung waren Hb A/ß-thal-Genträger. 0,3 % besaßen den Genotyp Hb S/ß-thal und 0,2 % den Typ ß-thal/ß-thal.

- Die höchste Frequenz heterozygoter ß-thal-Genträger wurde bei dem Stamm der Sapo im Südosten und die niedrigste bei dem Stamm der Kissi im Nordwesten gefunden. Es bestand keine Korrelation zwischen bestimmten Genfrequenzen und den einzelnen Sprachgruppen.

- Ein Vergleich der Hb A/ß-thal- und der Hb AS-Frequenzen bei den verschiedenen Stämmen zeigte eine statistisch signifikante negative Korrelation.

2. Bei 21 Personen des Genotyps Hb S/$ß^+$-thal wurden klinische, hämatologische und genetische Untersuchungen durchgeführt.

- Die Hämoglobinanalyse ergab, daß bei 20 Patienten der Hb A-Anteil über 18 % lag. Die Hb A_2-Werte waren bis auf eine Ausnahme erhöht. Die Hb S-Werte lagen zwischen 51,8 % und 73,1 % (Median 63,0 %) und die Hb F-Werte zwischen 0,5 % und 18,3 % (Median 8,7 %).

- Bei der Bestimmung der Globinkettensyntheserate zeigte sich ein geringfügiges Ungleichgewicht zwischen den non-α- und α-Ketten (0,77 - 0,82).

- 20 Patienten hatten eine leichte Anämie. Splenomegalie oder Hepatosplenomegalie waren selten. Die häufigsten Symptome waren Knochen- und Gelenkschmerzen. Insgesamt waren die Krankheitsverläufe relativ mild.

Neun Patienten mit einer homozygoten ß-Thalassämie wurden untersucht. Es wurden klinische und hämatologische Daten erhoben und der Erbgang analysiert.

- Der Hb F-Anteil schwankte zwischen 24,4 % und 55,2 % (Median 42,0 %) und der Hb A-Anteil zwischen 39,3 % und 67,2 % (Median 53,2 %).

- Alle Patienten hatten eine Anämie. Der Hämoglobinwert lag zwischen 3,6 g% und 10,2 g%. Sieben Genträger hatten eine Hepatosplenomegalie. Der Krankheitsverlauf entsprach dem einer Thalassämia intermedia und seltener dem einer Thalassämia major.

7. Literaturverzeichnis

Adeloye, A., Luzzatto, L., Edington, G.M.:
Severe malarial infection in a patient with sickle-cell anaemia.
Brit. med. J., 2 (1971),
S. 445 - 446

Ahern, E., Herbert, R., McIver, C., Ahern, V.N., Wardle, J., et al.:
Beta-thalassaemia of clinical significance in adult Jamaican Negroes.
Brit. J. Haemat., 30 (1975),
S. 197 - 213

Ahern, E.J., Swann, A.V., Ahern, V.N.:
The prevalence of iron deficient erythropoiesis and anaemia in rural Jamaican community.
Brit. J. Haemat., 22 (1972),
S. 273 - 280

Allison, A.C.:
Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection.
Brit. Med. J., 1 (1954),
S. 290 - 294

Arends, T.:
High concentrations of haemoglobin A_2 in malaria patients.
Nature, 215 (1967),
S. 1517 - 1518

Baglioni, C.:
Correlation between genetics and chemistry of human hemoglobins.
In: Molecular Genetics, Part 1,
hrsg. v. Taylor, H.J., Academic Press,
New York 1963,
S. 405 - 475

Bank, A.:
The thalassemia syndromes.
Blood, 51 (1978),
S. 369 - 384

Bank, A., Dow, L.W., Farace, M.G., O'Donnell, J.V., Ford, S., et al.:
Changes in globinsynthesis with erythroid cell maturation in sickle thalassemia.
Blood, 41 (1973),
S. 353 - 357

Bank, A., Marks, P.A.: Excess alpha-chain synthesis relative to beta-chain synthesis in thalassemia major and minor. Nature, 212 (1966), S. 1158 - 1163

Bannermann, R.M., Callender, S.T., Hardisty, R.M., Sephton-Smith, R.: Iron absorption in thalassemia. Brit. J. Haemat., 10 (1964), S. 490 - 495

Bargellesi, A., Pontremoli, S., Menini, C., Conconi, F.: Excess of alpha globin synthesis in homozygous beta-thalassemia and its removal from the red blood cell cytoplasm. Europ. J. Biochem., 3 (1968), S. 364 - 368

Barnicot, N.A., Allison, A.C., Blumberg, B.S., Deliyannis, G., Krimbas, C., et al.: Haemoglobintypes in Greek populations. Ann. hum. Genet., 26 (1963), S. 229 - 236

Baumann, H.: Die Völker Afrikas und ihre traditionellen Kulturen, Bd. 1. Franz Steiner Verlag GmbH, Wiesbaden 1975

Benz, E.J., Forget, B.G.: Defect in messenger RNA for human hemoglobin synthesis in beta-thalassemia. J. clin. Invest., 50 (1971), S. 2755 - 2760

Betke, K.: Diagnose und klinische Bedeutung der Hämoglobinanomalien. Internist, 1 (1960), S. 236 - 241

Betke, K., Kleihauer, E.F.: Fetaler und bleibender Blutfarbstoff in Erythrozyten und Erythroblasten von menschlichen Feten und Neugeborenen. Blut, 4 (1958), S. 241 - 249

Betke, K., Marti, H.R., Schlicht, J.: Estimation of small percentages of fetal haemoglobin. Nature, 184 (1959), S. 1877 - 1879

Bienzle, U., Kappes, R., Reimer, A., Feldheim, M., Tischendorf, F.W., Kohne, E.:
Sickle cell-beta$^+$-thalassaemia: A haematological and clinical study in Liberia.
Blut, 47 (1983 a), S. 279 - 285

Bienzle, U., Komp, H., Feldheim, M., Reimer, A., Steffen, E., Guggenmoos-Holzmann, I.:
The distribution and interaction of haemoglobin variants and the beta thalassaemia gene in Liberia.
Hum. Genet., 63 (1983 b), S. 400 - 403

Braverman, A.S., McCurdy, P.R., Manos, O., Sherman, A.:
Homozygous beta thalassemia in American Blacks: The problem of mild thalassemia.
J. Lab. clin. Med., 81 (1973), S. 857 - 866

Bray, R.S.:
The susceptibility of Liberians to the Madagascar strain of plasmodium vivax.
J. Parasit., 44 (1958), S. 371 - 373

Bunn, H.F., Forget, B.G., Ranney, H.M.:
Human hemoglobins.
W.B. Saunders Company, Philadelphia (1977)

Cabannes, R., Bonhomme, J., Pennors, H., Mauran-Sendrail, A., Daniel, J., et al.:
Les hémoglobinopathies en Côte d'Ivoire.
Méd. Afr. noire, 19 (1972), S. 81 - 86

Ceppellini, R.:
Discussion of aspects of polymorphism in man.
Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol., 20 (1955), S. 239 - 242

Charache, S., Conley, C.L., Doeblin, T.D., Bartalos, M.:
Thalassemia in Black Americans.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 232 (1974),
S. 125 - 131

Chastel, C., Le Hir, A.-L., Bezon, A., Josserand, C., Bereni, J.:
Variation acquises du taux de l'hémoglobine A_2 au cours de l'hépatite virale.
Presse méd., 79 (1971),
S. 1283 - 1284

Chernoff, A.J.:
The distribution of the thalassemia gene: A historical review.
Blood, 14 (1959),
S. 899 - 912

Chernoff, A.J.:
A method for the quantitative determination of Hgb A_2.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 119 (1960),
S. 557 - 560

Crouch, R., Maurer, H.M., Valdes, O.S.:
Probable homozygous beta thalassemia in a Negro child.
Amer. J. Dis. Child, 120 (1970),
S. 356 - 359

Edington, G.M., Watson-Williams, E.J.:
Sickling, hemoglobin C, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria in Western Africa.
In: Abnormal haemoglobins in Africa, hrsg. v. Jonxis, J.H.P.,
Blackwell Scientific Publications,
Oxford 1965,
S. 393 - 401

Erlandson, M.E., Walden, B., Stern, G., Hilgartner, M.W., Wehman, J., et al.:
Studies on congenital hemolytic syndrome. IV Gastrointestinal absorption of iron.
Blood, 19 (1962),
S. 359 - 378

Esan, H.J.F.:
The thalassaemia syndromes in Nigeria.
Brit. J. Haemat., 19 (1970),
S. 47 - 56

Esan, H.J.F., Bienzle, U., Hiller, G., Adesina, T.A.O.:
Hemoglobin A_2 and malaria.
Am. J. trop. Med. Hyg., 22 (1973),
S. 153 - 156

Fessas. P.: Inclusions of hemoglobin in erythroblasts and erythrocytes of thalassemia.
Blood, 21 (1963),
S. 21 - 32

Fleming, A.F., Storey, J., Molineux, L., Iroko, E.A., Attai, E.D.E.: Abnormal haemoglobins in the sudan savanna of Nigeria.
I. Prevalence of haemoglobins and relationships between sickle cell trait, malaria and survival.
Ann. trop. Med. Parasit., 73 (1979),
S. 161 - 172

Friedman, S., Hamilton, R.W., Schwartz, E.: Beta thalassemia in the American Negro.
J. clin. Invest., 52 (1973),
S. 1453 - 1459

Garlick, J. P.: Sickling and malaria in southwest Nigeria.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 54 (1960),
S. 146 - 150

Gill, F.M., Schwartz, E.: Synthesis of globin chains in sickle beta-thalassemia.
J. clin. Invest., 52 (1973),
S. 709 - 714

Gilles, H.M.: Normal haematological values in tropical areas.
Clin. Haematol., 10 (1981),
S. 697 - 706

Goldstein, M.A., Patpongpanij, N., Minnich, V.: The incidence of elevated hemoglobin A_2 levels in the American Negro.
Ann. intern. Med., 60 (1964),
S. 95 - 99

Greenberg, J.H.: Studies in African linguistic classification.
Compass Publishing Comp.,
New Haven 1955

Guggenmoos-Holzmann, I., Bienzle, U., Luzzatto, L.:
Plasmodium falciparum malaria and human red cells.
II. Red cell genetic traits and resistance against malaria.
Int. J. Epidemiol., 10 (1981),
S. 16 - 22

Guidotti, G.:
Thalassemia. Conference on Hemoglobin, Arden House, Columbia University, New York 1962

Haldane, J.B.S.:
Disease and evolution.
Ricerca Sci., 19 (1949).
S. 2 - 7

Haldane, J.B.S.:
Animal populations and their regulations.
New Biol., 15 (1953),
S. 9 - 12

Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Oppitz, K.H.:
Absorption of inorganic and food iron in children with heterozygous and homozygous beta-thalassemia.
Z. Kinderheilk., 115 (1973),
S. 1 - 22

Heller, P., Vakulis, V.J., Rosenzweig, A.I., Abildgaard, C.F., Rucknagel, D.L.:
Mild homozygous beta-thalassemia.
Further evidence for the heterogeneity of beta-thalassemia genes.
Ann. intern. Med., 64 (1966),
S. 52 - 61

Heywood, J.D., Karon, M., Weissman, S.:
Asymmetrical incorporation of aminoacids into the alpha- and beta-chains of hemoglobin synthesized in thalassemic reticulocytes.
J. Lab. clin. Med., 66 (1965),
S. 476 - 482

Horton , B.F., Huisman, T.H.J.:
Studies on the heterogeneity of hemoglobin.
VII. Minor hemoglobin components in hematological diseases.
Brit. J. Haemat., 11 (1965),
S. 296 - 304

Housman, D., Forget, B., Skoultchi, A., Benz, E.J.:
Quantitative deficiency of chain specific globin mRNA in the thalassemia syndromes.
Proc. natl. Acad. Sci. USA, 70 (1973), S. 1809 - 1813

Huisman, T.H.J., Jonxis, J.H.P.:
The hemoglobinopathies: techniques of identification.
Marcell Dekker, New York 1977

Huisman, T.H.J., Schröder, W.A., Brodie, A.R., Mayson, S.M., Jakway, J.:
Microchromatography of hemoglobins. III. A simplified procedure for the determination of hemoglobin A_2.
J. Lab. clin. Med., 86 (1975), S. 700 - 702

Ingram, V.M., Stretton, A.O.W.:
Genetic basis of the thalassemia diseases.
Nature, 184 (1959), S. 1903 - 1909

Josephson, A.M., Masri, M.S., Singer, L., Dworkin, D., Singer, K.:
Starch block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. II. Results in cord blood, thalassemia and other hematological disorders: comparison with Tiselius electrophoresis.
Blood, 13 (1958), S. 543 - 551

Kacian, D.L., Gambino, R., Dow, L.W., Grossbard, E., Natta, C., et al.:
Decreased globin messenger RNA in thalassemia detected by molecular hybridization.
Proc. natl. Acad. Sci. USA, 70 (1973), S. 1886 - 1890

Kan, Y.W., Nathan, D.G.:
Mild thalassemia: the result of interactions of alpha and beta thalassemia genes.
J. clin. Invest., 49 (1970), S. 635 - 642

Kleihauer, E.:
Hämatologie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1978

Kohne, E., Alebouyeh, M., Kleihauer, E.:
Elektrophoretischer Nachweis normaler und anomaler Hämoglobine. Screening-Programm mit Zellulose-Acetatfolien.
Fortschr. Med., 91 (1973), S. 100 - 105

Kunkel, H.G., Ceppellini, R., Müller-Eberhard, U., Wolf, J.:
Observations on the minor basic hemoglobin component in the blood of normal individuals and patients with thalassemia.
J. clin. Invest., 36 (1957), S. 1615 - 1625

Lehmann, H., Huntsman, R.G.:
Man's haemoglobins.
North-Holland Publishing Company, Amsterdam Oxford 1974

Lie Injo, L.E.:
Pathological haemoglobins in Indonesia. In: Abnormal haemoglobins- a symposium, hrsg. v. Jonxis, J.H.P., Delafresnaye, J.F.,
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1959, S. 368 - 383

Lie Injo, L.E., Lopez, C.G., Lopez, M.:
Haemoglobin A_2 in malaria patients.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 65 (1971), S. 480 - 483

Livingstone, F.B.:
Anthropological implications of the sickle cell gene distribution in West Africa.
Am. Anthropol., 60 (1958), S. 533 - 562

Livingstone, F.B.:
The wave of advance of an advantageous gene: the sickle cell gene in Liberia.
Hum. Biol., 32 (1960), S. 197 - 202

Livingstone, F.B.:
Balancing the human hemoglobin polymorphisms.
Hum. Biol., 33 (1961), S. 205 - 219

Livingstone, F.B.: Aspects of the population dynamics of the abnormal hemoglobin and glucose-6- phosphat dehydrogenase deficiency genes.
Amer. J. hum. Genet., 16 (1964), S. 435 - 450

Livingstone, F.B.: Abnormal hemoglobins in human population.
Aldine Publishing Company, Chicago 1967

Livingstone, F.B.: Gene frequency clines of the beta hemoglobin locus in various human populations and their simulation by models involving differential selection.
Hum. Biol., 41 (1969), S. 223 - 236

Livingstone, F.B.: Hemoglobin history in West Africa.
Hum. Biol., 48 (1976), S. 487 - 500

Luzzatto, L.: Interactions between genetic red-cell defects and the environment.
Brit. J. Haemat., 31/Suppl. (1975), S. 21 - 28

Luzzatto, L., Nwachuku-Jarrett, E.S., Reddy, S.: Increased sickling of parasitized erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle cell trait.
Lancet, 1 (1970), S. 319 - 321

Mac Iver, J.E., Went, L.N., Cruickshank, E.K.: Sickle-cell thalassemia disease in Jamaica.
Blood, 13 (1958), S. 359 - 366

Millard, D.P., Mason, K., Serjeant, B.E., Serjeant, G.R.: Comparison of haematological features of the β° and β^{+} thalassaemia traits in Jamaican Negroes.
Brit. J. Haemat., 36 (1977), S. 161 - 170

Mittenecker, E.:
Planung und statistische Auswertung von Experimenten.
6. Aufl., Deutike, Wien 1966

Monti, A., Feldhake, C., Schwartz, S.O.:
The S-thalassemia syndrome.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 119 (1964), S. 474 - 484

Murdock, G.P.:
Africa. Its people and their culture history.
McGraw-Hill Book Comp., New York 1959

Necheles, T.F., Allen, D.M., Finkel, H.E.:
Clinical disorders of hemoglobin structure and synthesis.
Appleton-Century-Crofts, New York 1969

Neel, J.V., Robinson, A.R., Zuelzer, W.W., Livingstone, F.B., Sutton, H.E.:
The frequency of elevations in the Hb A_2 and fetal hemoglobin fractions in the natives of Liberia and adjacent regions with data on haptoglobin and transferrin types.
Amer. J. hum. Genet., 13 (1961), S. 262 - 278

Nienhuis, A.W., Anderson, W.F.:
Isolation and translation of hemoglobin messenger RNA from thalassemia, sickle cell anemia and normal human reticulocytes.
J. clin. Invest., 50 (1971), S. 2458 - 2460

Olesen, E.B., Olesen, K., Livingstone, F.B., Cohen, F., Zuelzer, W.W., et al.:
Thalassaemia in Liberia.
Brit. med. J., 1 (1959), S. 1385 - 1387

Ottolenghi, S., Comi, P., Giglioni, B., Williamson, R., Vullo, G., et al.:
Direct demonstration of beta globin mRNA in homozygous Ferrara beta° thalassaemia patients.
Nature, 266 (1977), S. 231 - 234

Pearson, H.A.:
Hemoglobin S-thalassemia syndrome in negro children.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 165 (1969), S. 83 - 92

Pootrakul, S., Assawamunkong, S., Na-Nakorn, S.:
Beta^{+}-thalassemia trait: hematologic and hemoglobin synthesis studies.
Hemoglobin, 1 (1976),
S. 75 - 83

Ramirez, F., O'Donnell, J.V., Marks, P.A., Bank, A., Musumeci, S., et al.:
Abnormal or absent beta mRNA in beta° Ferrara and gene deletion in delta beta thalassaemia.
Nature, 263 (1976),
S. 471 - 475

Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
5. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1977

Rifkind, R.A., Danon, D.:
Heinz body anemia - an ultrastructural study:
I. Heinz body formation.
Blood, 25 (1965),
S. 885 - 896

Ringelhann, B., Dodu, S.R.A., Konotey-Ahulu, F.I.D., Lehmann, H.:
A survey for haemoglobin variants, thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Ghana.
Ghana med. J., 7 (1968),
S. 120 - 124

Ringelhann, B., Hathorn, M.K.S., Jilly, P., Grant, F., Parniczky, G.:
A new look at the protection of haemoglobin AS and AC genotypes against plasmodium falciparum infection: a census tract approach.
Amer. J. hum. Genet., 28 (1976),
S. 270 - 279

Ros, G. van, Janssens, P.G. Fonteyne, J.:
Episodes d'hyperhémolyse et variation de taux des hémoglobines foetale et A_2 au cours de schistosomiases humaines.
Ann. Soc. belge Méd. trop., 47 (1967),
S. 67 - 86

Rowley, P.T.:
The diagnosis of beta-thalassemia trait: A review.
Am J. Hematol., 1 (1976),
S. 129 - 137

Rucknagel, D.L., Neel, J.A.: The hemoglobinopathies. Prog. med. Genet., 1 (1961), S. 158 - 260

Schwartz, E.: The silent carrier of beta-thalassemia. New Engl. J. Med., 281 (1969), S. 1327 - 1333

Serjeant, G.R., Ashcroft, M.T., Serjeant, B.E., Milner, P.F.: The clinical features of sickle-cell/beta-thalassaemia in Jamaica. Brit. J. Haemat., 24 (1973), S. 19 - 30

Serjeant, G.R., Sommereux, A., Stevenson, M., Mason, K., Serjeant, B.E.: Comparison of sickle cell-beta° thalassaemia with homozygous sickle cell disease. Brit. J. Haemat., 41 (1979), S. 83 - 93

Silvestroni, E., Bianco, I.: Microdrepanocitoanemia in un sogetto di razza bianca. Boll. Accad. med. Roma, 70 (1944), S. 347 - 349

Silvestroni, E., Bianco, I.: Abnormal hemoglobins in Italy. Ann. Soc. belge Méd. trop., 43 (1963), S. 683 - 686

Singer, K., Singer, L., Goldberg, S.R.: Studies on abnormal hemoglobins. XI. Sickle cell-thalassemia disease in the negro. The significance of the S+A+F and S+A patterns obtained by hemoglobin analysis. Blood, 10 (1955), S. 405 - 415

Siniscalco, M., Bernini, L., Filippi, G., Latte, B., Khan, M., et al.: Population genetics of haemoglobin variants, thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, with particular reference to the malaria hypothesis. Bull. WHO, 34 (1966), S. 379 - 393

Slater, L.M., Muir, W.A., Weed, R.I.: Influence of splenectomy on insoluble hemoglobin inclusion bodies in beta-thalassemic erythrocytes.
Blood, 31 (1968),
S. 766 - 777

Steiner, J., Marti, H.R., Dean, D.: Decreased haemoglobin A_2 concentration in iron deficiency anemia.
Acta haematol., 45 (1971),
S. 77 - 81

Walters, J.H., Bruce-Chwatt, L-J.: Sickle cell anaemia and falciparum malaria.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 50 (1956),
S. 51 - 57

Wasi, P., Disthasongchan, P., Na-Nakorn, S.:
The effect of iron deficiency on the levels of hemoglobins A_2 and E.
J. Lab. clin. Med., 71 (1968),
S. 85 - 91

Watson-Williams, E.J.: Hereditary persistence of foetal haemoglobin and beta-thalassaemia in Nigerians.
In: Abnormal haemoglobins in Africa: a C.I.O.M.S. symposium, hrsg. v. Jonxis, J.H.P., Blackwell Scientific Publications, Oxford 1965,
S. 233 - 248

Weatherall, D.J.: Biochemical phenotypes of thalassemia in the American Negro population.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 119 (1964),
S. 450 - 462

Weatherall, D.J., Clegg, J.B.: The thalassaemia syndromes.
3. Aufl., Blackwell Scientific Publications, Oxford 1981

Weatherall, D.J., Clegg, J.B., Na-Nakorn, S., Wasi, P.:
The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia.
Brit. J. Haemat., 16 (1969),
S. 251 - 267

Weatherall, D.J., Clegg, J.B., Naughton, M.A.:
Globin synthesis in thalassemia: an in vitro study.
Nature, 208 (1965),
S. 1061 - 1068

Weatherall, D.J., Gilles, H.M., Clegg, J.B.,Blankson, J.A., Mustafa, D., et al.:
Preliminary surveys for the prevalence of the thalassaemia genes in some African populations.
Ann. trop. Med. Parasit., 65 (1971), S. 253 - 265

Wennberg, E., Weiss, L.:
Splenic erythroclasia: an electronic microscopic study of hemoglobin H disease.
Blood, 31 (1968), S. 778 - 790

Went, L.N., Mac Iver, J.E.:
Thalassaemia in the West Indies.
Blood, 17 (1961), S. 166 - 181

Wiesmann, E.:
Medizinische Mikrobiologie.
4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

Willcox, M.C.:
Thalassaemia in northern Liberia: a survey in the Mount Nimba area.
J. med. Genet., 12 (1975), S. 55 - 63

Willcox, M.C.:
Beta thalassaemia and the malaria hypothesis. A study in Liberia.
Med. Dissertation, Stockholm 1982

Willcox, M.C., Beckman, L.:
Haemoglobin variants, beta-thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase types in Liberia.
Hum. Hered., 31 (1981), S. 339 - 347

Willcox, M., Brohult, J., Olsson, I., Bengtsson, E.:
Antibody to hepatitis A virus in Liberians.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 74 (1980), S. 690

Willcox, M., Brohult, J., Sirleaf, V., Bengtsson, E.:
Malaria and haemoglobin A_2 levels in northern Liberia.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 73 (1979), S. 209 - 211

Willcox, M.C., Weatherall, D.J., Clegg, J.B.:
Homozygous beta thalassemia in Liberia.
J. med. Genet., 12 (1975),
S. 165 - 173

Wood, W.G., Weatherall, D.J., Clegg, J.B., Hamblin, T.J., Edwards, J.H., et al.:
Heterocellular hereditary persistence of fetal haemoglobin (heterocellular HPFH) and its interaction with beta thalassemia.
Brit. J. Haemat., 36 (1977),
S. 461 - 473

World Health Organisation:
Nutritional anaemias. Technical Report,
Series No. 503, Geneva 1972

Yataganas, X., Fessas, P.:
The pattern of hemoglobin precipitation in thalassemia and its significance.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 165 (1969),
S. 270 - 273

Young, M.D., Johnson, T.H.:
A malaria survey of Liberia.
J. nat. Malar. Soc., 8 (1949),
S. 247 - 266

Zago, M.A., Costa, F.F., Freitas, T.C., Bottura, C.:
Clinical, hematological and genetic features of sickle cell anemia and sickle cell-beta thalassemia in a Brazilian population.
Clin. Genet., 18 (1980),
S. 58 - 64

Zuelzer, W.W., Robinson, A.R., Booker, C.R.:
Reciprocal relationship of hemoglobins A_2 and F in beta chain thalassemias, a key to the genetic control of hemoglobin F.
Blood, 17 (1961),
S. 393 - 408

Abkürzungen

Fe	Eisen
Geschl.	Geschlecht
Hb	Hämoglobin
Hb F	fetales Hämoglobin
Hb S	Sichelzellhämoglobin
m	männlich
MCH	mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten
MCHC	mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
MCV	mittleres Erythrozytenvolumen
mRNS	messenger Ribonukleinsäure
Pat.	Patient
Pl.	Plasmodium
Reti.	Retikulozyt
S/ß-thal	Sichelzell / beta-Thalassämie
thal	Thalassämie
w	weiblich

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und für die gute Zusammenarbeit danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Bienzle.

Besonderer Dank gebührt Frau Dr. Dr. Guggenmoos-Holzmann für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und Herrn Dr. Kappes, Herrn Dr. König (beide Bong Mine Hospital, Liberia) und Herrn Dr. Monson (Lutheran Hospital, Zorzor, Liberia) für die freundliche Überweisung der Patienten. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Kaufmann für die Auswertung der Röntgenaufnahmen, Frau Prof. Dr. Kohne, die die Bestimmung der Globinkettensyntheseraten durchführte, Herrn Priv.-Doz. Dr. Tischendorf für die klinisch chemischen Bestimmungen sowie Frau Komp und Frau Overbeck (Liberia Research Unit of the Tropical Institute Hamburg, Liberia) für die technische Unterstützung im Labor.

Allen anderen, die mir geholfen haben, sei an dieser Stelle auch mein Dank ausgesprochen.

Lebenslauf

Am 27.2.1958 wurde ich als Tochter des Exportkaufmanns Hans-Georg Reimer und seiner Ehefrau Karola, geb. Grompe, in Kassel geboren.

1965 - 1968	Besuch der Volksschule Kassel Wolfsanger
1968 - 1977	Besuch des neusprachlichen Gymnasiums Herderschule in Kassel Juni 1977: Abitur
seit 1977	Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen August 1979: Ärztliche Vorprüfung August 1980: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung August 1983: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ende 1984 werde ich das Medizinstudium voraussichtlich beendet haben.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☏ 3416451
Dissertationen